

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 115

CROISSANCE ET CARENCE ALIMENTAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon BARRE

Interne des Hôpitaux de Lyon

né à MONTEUX (Vaucluse) le 25 Décembre 1890



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923

CROISSANCE
ET CARENCE ALIMENTAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1922-1923 — N° 115

CROISSANCE ET CARENCE ALIMENTAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon BARRE

Interne des Hôpitaux de Lyon

né à MONTEUX (Vaucluse) le 25 Décembre 1890



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

Téléphone 63-56

—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire
 Doyen
 Assesseur

M. HUGOUNEQ
 MM. J. LEPINE.
 ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT,
 A. FLORENCE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TESSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	COMMANDEUR.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires	WEILL
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	POLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	LANNOIS
Chimie biologique et médicale	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.	N-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	HUGOUNEQ
Anatomie	MOREL
Histologie	BRETIN
Physiologie.	GUIART
Pathologie Interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire.	COLLET
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène.	VILLARD
Thérapeutique.	ARLOING (F.)
Pharmacologie	Etienne MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEL
Embryologie	GRÉVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie.	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	ROUBIER
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	FAVRE
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (L.)	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	PIÉRY	ROCHAIX	NOEL, chargé
CADE	COTTE	CORDIER	des fonctions
GARIN	DUROUX		

M. BAYLE, secrétaires

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. MOURIQUAND, *président*, M. TEISSIER, *assesseur*
 MM. CADE et CORDIER, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

*Professeur de Pathologie Générale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur*

Hommage de respect et de reconnaissance.

A MES JUGES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

External :

MM. LE PROFESSEUR JABOULAY (*in mémoriam*),
PROFESSEUR ROLLET
DOCTEUR BONNET
DOCTEUR MOURIQUAND

Internal provisoire :

M. LE DOCTEUR ALBERTIN

Internat :

MM. LE DOCTEUR CORDIER
PROFESSEUR MOURIQUAND
DOCTEUR VIGNARD
DOCTEUR PÉHU
DOCTEUR PLAUCHU
DOCTEUR DUMAREST (d'Hauteville)

Je présente ici le témoignage du
souvenir fidèle et reconnaissant que je
garde de leur enseignement clinique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL

Ex-Interne des Hôpitaux, Préparateur à la Faculté

. En remerciement de sa collaboration
à ce travail et témoignage de ma très
grande amitié.

CROISSANCE ET CARENCE ALIMENTAIRE

INTRODUCTION

Ce travail étudie l'influence de la carence alimentaire sur la croissance.

Dans l'état actuel de nos connaissances sur la nutrition, il serait prématuré de vouloir donner de la carence une définition rigoureuse. Nous conservons celle qu'en ont proposé dès 1914 MM. les Professeurs Weill, Mouriquand et Hugounenq. Ces auteurs ont appelé Maladies par carence « des affections qui sont dues, non à une infection, à une intoxication ou auto-intoxication classique, non à une inanition vraie, ni à une simple exclusivité alimentaire, mais au manque, à la carence dans l'alimentation d'une substance ou d'un ensemble de substances, peut être même d'un état physico-chimique de l'aliment (état dit « vivant ») nécessaires à doses minimales à la nutrition ».

La carence se distingue de l'inanition qui consiste dans le manque ou la diminution des diverses catégories de substances alimentaires. A l'inanition se rattache la notion de la valeur calorique et plastique de

la ration ; à la carence, celle de la valeur spécifique de de l'aliment. Les troubles de carence peuvent coexister avec une courbe ascendante de poids (béri-béri expérimental, Weill et Mouriquand, scorbut expérimental, Mouriquand et Michel).

La carence n'est pas que l'avitaminose. Sans doute, elle comprend les syndrômes dus à la déficience des substances qualifiées de vitamines (béri-béri et scorbut, seules avitaminoses individualisées) ; mais son cadre est plus étendu et l'avitaminose n'en est qu'une partie.

M. Rathery a ajouté à cette définition la notion des carences mixtes et complexes, responsables, certainement, de nombreux syndrômes morbides. Il a étendu cette notion aux défauts d'assimilation et aux variabilités des besoins de l'organisme, lui donnant ainsi une compréhension beaucoup plus vaste.

Dans ce travail, nous conservons à la carence alimentaire le sens que lui ont donné les faits cliniques et expérimentaux dont elle est née. Nous l'entendons comme la suppression complète ou relative des vitamines connues, des aliments agissant à dose minimale (amino-acides, hydrates de carbone, graisses, sels), et aussi comme l'altération que la dessiccation ou la stérilisation peuvent faire subir à l'édifice moléculaire des aliments. C'est cette carence classique dont nous voulons étudier les rapports avec la croissance.

Celle-ci doit être prise dans son sens le plus général. C'est la période de la vie de l'individu, qui s'étend de sa conception à son développement complet et à sa

reproduction. La croissance normale, jusqu'à l'âge adulte, n'est pas un critérium de nutrition satisfaisante. On ne peut dire qu'une ration est adéquate, que lorsqu'on obtient avec elle une reproduction normale, répétée à intervalles normaux.

La croissance est conditionnée par deux ordres de facteurs : des facteurs endogènes et des facteurs exogènes.

Les premiers sont représentés par les glandes endocrines et leurs hormones, et peut-être aussi par des formations grises cérébrales ayant un rôle trophique. Nous n'envisagerons pas le rôle, d'ailleurs encore mystérieux, de chacune d'elle sur la croissance. Mais, dans celle-ci, à la quelle leur synergie harmonieuse semble présider, peut-être sont-elles des intermédiaires entre les apports alimentaires et les phénomènes biologiques intimes ? Ce rôle n'est encore qu'une hypothèse.

Les facteurs exogènes de la croissance sont les aliments. Ainsi que l'a proposé MOURIQUAND, ceux-ci peuvent être, au point de vue biologique, divisés, pratiquement, en :

Aliments à prédominance énergétique (hydrates de carbone) ;

Aliments à prédominance calorique (graisses) ;

Aliments à prédominance plastique (albumines, sels) ;

Aliments ferments ou catalyseurs.

L'ancienne diététique, établie sur la loi de l'isodynamie, ne connaissait que les trois premières catégories d'aliments et ne basait l'élaboration d'un régime que sur la seule quantité de calories exigées. Elle ad-

mettait, cependant, la nécessité d'un minimum d'albumine. Or, les aliments fondamentaux (graisses, albumine, hydrate de carbone), bien qu'ils puissent se suppléer au prorata de leur pouvoir calorique, doivent être cependant présents dans la ration à un taux quantitatif et qualitatif minimum indispensable. A la notion de la valeur calorique des aliments, est venue, non pas s'opposer, mais s'ajouter, celle de la valeur qualitative.

Au point de vue historique, le problème du rôle de la spécificité alimentaire a été d'abord posé par la clinique et étudié par l'expérimentation.

EYKMAN, en 1897, en reproduisant chez des poules, par une alimentation exclusive au riz décortiqué, les manifestations du béri-béri humain, réalisa l'expérience fondamentale. Elle fut le point de départ des travaux de toute une lignée de médecins cliniciens et expérimentateurs. FRASER et STANTON, en 1904, constatent l'effet thérapeutique du son de riz sur la poly-névrite expérimentale. BRADON extrait du son de riz le phosphore, auquel il attribue le pouvoir antipolynévritique.

HOLST et FRÖHLICH réalisent le scorbut expérimental. En France, WEILL et MOURIQUAND, étudiant le béri-béri du pigeon, le reproduisent par l'ingestion exclusive de n'importe quelle graine décortiquée. Ils étudient aussi les effets de la stérilisation et de la dessiccation comme facteurs de carence. Ils créent le mot, et en étendent la compréhension. MOURIQUAND et Paul MICHEL obtiennent chez le cobaye, par le jus de citron stérilisé, des manifestations de scorbut chroni-

que, rappelant, point par point, celle du scorbut humain et surtout infantile.

A côté de ces médecins observateurs, des biochimistes ont apporté à ces questions mystérieuses les éclaircissements de leur science spécialisée.

En 1900, FISHER, ROSSEL et OSBORNE montrent que les protéines ont chacune une valeur biologique différente, qu'elles doivent à leurs amino-acides constitutifs. Cette notion est confirmée par les travaux de WILCOCK et HOPKINS (1906), qui montrent l'insuffisance de la zéine du maïs, pour l'entretien, et du tryptophane pour la croissance.

En 1907, STEPP voit que des animaux nourris avec du pain au lait croissaient normalement, qu'ils mouraient si ce même pain avait été traité par l'alcool, et que cet extrait alcoolique permettait de nouveau une croissance normale. Ils considéraient ces substances inconnues, mais indispensables, comme dépendant du groupe des lipoides.

En 1912, HOPKINS montre que des régimes composés de protéines purifiées, hydrates de carbone, de graisses et de sels, étaient insuffisants pour l'entretien et la croissance ; et que, l'addition de lait au taux de 4 % du régime total permettait la croissance. Il suggéra l'idée de substances indispensables qu'il qualifia de facteurs accessoires.

A la même époque, Mc COLLUM et DAVIS observent que des rats soumis à des régimes simplifiés (protéines purifiées, lactose, hydrates de carbone, graisses et sels) ne pouvaient croître sans addition de beurre à

leur régime, et que le lard et les huiles végétales n'avaient pas le même pouvoir.

Expérimentant avec le grain de blé, auquel ils ajoutent des protéines, des sels, du beurre, ces auteurs montrent que la suppression d'un seul de ces facteurs entraînait une nutrition défectueuse. Le grain de blé ne contenait donc pas tous les éléments minéraux nécessaires et Mc COLLUM et SIMMONDS déterminèrent, plus tard, que la déficience des éléments minéraux du blé et des autres graines était limitée aux trois éléments Ca Na Cl.

Au cours d'autres expériences faites avec du riz décortiqué (toutes les autres conditions étant remplies, protéines, beurre, hydrates de carbone et sels), la croissance n'était possible que si l'on ajoutait de l'extract alcoolique d'embryon de blé ou de sucre de lait.

Pour ces auteurs, il y avait donc, en plus de la substance, indispensable, contenue dans le beurre une autre substance indispensable aussi, qu'entraînait l'extract alcoolique d'embryon de blé, et leur association semblait nécessaire. A la première, ils donnèrent le nom de substance A, ou fatsoluble, parce qu'ils la trouvaient associée aux graisses de beurre, de jaune d'œuf, et de certaines glandes (foie et reins). Nous l'appelons liposoluble.

Ils appelèrent watersoluble la seconde, c'est-à-dire une substance ou un groupe de substances, de nature chimique non identifiée, jamais associée aux graisses animales ni végétales, largement distribuée dans les aliments naturels dont elle peut être extraite par l'eau ou l'alcool ; elle guérit la polynévrite des pigeons béri-

bériques, et semble voisine de la vitamine de Funk. Nous l'appelons hydrosoluble.

Citons encore FUNK, OSBORNE et MENDEL, DRUMMOND, SIMMONDS et PITZ ; au Japon, SUZUKI et SCHIMAMMURA. En France, HUGOUNENQ et MOREL. Leurs travaux seront rappelés à propos de chacun des facteurs qui en ont été l'objet.

De ces deux écoles, l'une clinique expérimentale, et l'autre biochimiste, l'école lyonnaise se rattache à la première ; nous ne sommes des biochimistes que par emprunt. Nous sommes surtout des médecins, désireux de confronter avec la clinique humaine et expérimentale, les précisions que la chimie apporte dans les questions de carence alimentaire.

Des recherches de tous ces auteurs, on peut conclure que la carence fait entrer dans l'étude de la croissance, non seulement la notion des vitamines proprement dites, suivant la terminologie de Funk, Drummond et autres, mais aussi la notion plus générale et plus féconde des divers aliments de tout ordre, indispensables à faible dose, et que M. le Professeur HUGOUNENQ a proposé de réunir sous la dénomination large et compréhensive de micrines. Aliments caloriques et aliments plastiques interviennent à cet égard. Loin de borner notre étude à la question des vitamines proprement dites, nous examinerons, successivement, les rapports de la croissance avec :

La carence des hydrates de carbone ;

La carence des graisses (agissant par leur déficience

générale, et pas seulement comme fournisseurs de liposoluble ;

La carence des protéines ;

La carence des sels ;

La carence des facteurs accessoires (substances A, B et C, auxquelles on a même ajouté une substance D, qui serait une vitamine de croissance.

Cette étude purement biochimique constituera la première partie de notre travail. Nous ne pouvons apporter ici la moindre contribution personnelle. Nous nous bornerons à exposer l'ensemble de nos connaissances sur la question du rôle des facteurs minimaux dans la croissance, connaissances que devons surtout aux travaux anglo-saxons.

La deuxième partie, expérimentale, nous est personnelle. Elle a été préparée dans le laboratoire et sous la direction constante du Professeur MOURIQUAND, en collaboration avec le Docteur MICHEL. Dans nos expérimentations, nous n'avons pas eu dessein de préciser le rôle de tel facteur de carence sur la croissance. Mais, transportant le problème sur un terrain plus immédiatement pratique, nous avons essayé de résoudre certaines questions posées par la clinique ; celles de troubles de croissance dûs à des régimes alimentaires déficients.

Nous avons même borné nos recherches à l'étude de l'influence que pouvait avoir, sur la croissance, la décortication, la stérilisation, la dessication, l'exclusivité alimentaire et la ou les substances antiscorbutiques.

Carence des Graisses.

La carence des graisses, considérées en elles-mêmes et en dehors de leur apport possible en liposoluble, retarde-t-elle la croissance ? Rathery, Desgrez et Bierry ont montré que l'établissement d'une ration normale demandait un minimum de graisses et que celles-ci ne pouvaient être suppléées complètement par les hydrates de carbone (hydrates de carbone et graisses n'étant pas entièrement interchangeable). Botazzi estime que les graisses animales et végétales doivent entrer toutes deux dans la ration et que, parmi les premières, il doit y avoir des graisses de dépôt (lard, saindoux), et des graisses d'organes ; ces graisses d'organe, en dehors de leur teneur en liposoluble, fournissent abondamment des lipoïdes spécifiques pour chaque organe. Il estime que l'enfant doit recevoir 50 % de sa ration calorifique en graisse. Mais il est difficile, dans l'expérimentation, de faire abstraction de la teneur des graisses en liposoluble ; il semble, toutefois, que le taux minimum de graisses nécessaire à la croissance (lipo-soluble non compris) soit très faible. Groer, à la Clinique Pirquet, de Vienne, a pu obtenir une croissance normale chez deux enfants

nourris pendant les six premiers mois de la vie, avec un régime pratiquement dépourvu de graisse (lait hautement centrifugé, complété avec un équivalent énergétique de sucre de canne). Il en conclue que le besoin minimum en graisses chez les nourrissons peut être regardé comme nul. Osborne et Mendel, bien qu'adoptant les conclusions de ces auteurs, critiquent ces observations ; ils objectent que ce lait centrifugé n'était pas dépouillé complètement de son liposoluble, que l'espace de six mois n'est pas une durée d'observation suffisante pour la croissance humaine. Se mettant à l'abri de ces objections, ils ont réussi à donner du liposoluble avec un régime absolument dépourvu de graisse en employant des extraits actifs de certains végétaux. Ils ont pu arriver à ne donner que 0 gr. 078 de graisse à des animaux consommant 174 grammes par semaine. Ces rats ont grossi comme les témoins. Ils en ont conclu que si les vraies graisses sont essentielles pour la nutrition de la croissance, leur minimum nécessaire doit être extrêmement faible.

Carence des Hydrates de Carbone.

Les mêmes considérations s'appliquent aux hydrates de carbone. Desgrez et Bierry pensent qu'un minimum de ces substances est indispensable dans l'établissement d'une ration normale. Ces auteurs ont, avec Rathery, insisté sur la nécessité d'un certain équilibre entre les protéiques et les hydrates de carbone. L'excès de farineux coïncidant avec un manque de protéiques provoque les troubles connus sous le nom d'œdème de la faim, de maladies des farineux et des féculents. La pathogénie de ces troubles, dans laquelle d'autres facteurs secondaires, tels que la fatigue, les émotions, etc., semblent intervenir, nous apparaît encore très complexe. (Tsakyroglou, *Thèse* de Lyon, 1922.)

La privation d'hydrates de carbone déclenche des phénomènes d'acidose, qui joue un rôle si important dans les complications du diabète consomptif.

Ces faits montrent la nécessité d'un certain taux minimum d'hydrates de carbone dans l'établissement d'une ration d'entretien et par conséquent dans celui des régimes de croissance ; mais nous ne savons pas si ces substances agissent à dose minimale et d'une façon spécifique sur les phénomènes de croissance.

Les Albumines.

Nous étudierons successivement quelle est la quantité globale d'albumines et quelles sont les qualités de ces albumines nécessaires à une bonne croissance.

Le problème de la carence globale des protéiques n'est autre que celui du taux minimum d'albumine nécessaire. Même au temps où la loi de l'isodynamie semblait devoir suffire à l'élaboration des régimes, la nécessité d'une certaine quantité d'albumine avait toujours été reconnue. Pendant la guerre, on a constaté que le chiffre minimum d'azote dont l'organisme pouvait se contenter sans accident était très faible ; mais le manque de précision sur la qualité de la protéine fournie enlève une part de leur valeur à ces observations. Osborne et Mendel fixent à 7 à 9 ‰ de la ration le minimum nécessaire de substance protéique ; avec 18 ‰, la croissance est bonne ; avec un chiffre plus élevé, les accidents graves surviennent.

En réalité, ce taux minimum d'albumines nécessaires dépend de deux ordres de facteurs : d'abord, dans une certaine mesure, de la quantité et de la nature des corps complémentaires fournis par la ration ; mais aussi, et surtout, de la qualité de l'albu-

mine fournie ; le chiffre global d'albumine donnée n'a qu'un intérêt secondaire, la notion de la qualité de l'albumine doit intervenir au premier plan ; chaque albumine a une valeur propre d'utilisation biologique, ainsi que l'a montré Rubner, en 1897, et il n'est pas étonnant que des sujets puissent vivre avec une ration restreinte d'albuminoïdes, si celles-ci apportent les éléments indispensables.

Les Amino-Acides.

Les diverses albumines n'ont pas toutes une même valeur nutritive évaluée d'après leur teneur en azote; cette différence est due au nombre, au taux et à la qualité de leurs amino-acides constitutifs; on sait que, sous l'influence des diastases, la molécule protéique se disloque et donne naissance à des noyaux ou groupements moléculaires dont les plus importants comme masse sont les amino-acides; ces noyaux les plus connus sont, pour la série grasse : le glyocolle, l'alanine, la valine, la leucine, l'isoleucine, l'acide glutamique, l'arginine, la lysine, l'histidine (ces trois dernières, réunies par Kossel, sous le nom de bases hexoniques), et enfin la cystine; pour la série aromatique : la tyrosine; pour les séries hétérocycliques : la proline et le tryptophane.

Ces noyaux, produits de l'écroulement de la molécule albuminoïde, sont repris, regroupés par l'organisme dans un ordre nouveau et tel que d'une albumine étrangère, il fait une albumine assimilable, apte à entrer dans l'édifice moléculaire de l'animal considéré; en un mot, il en fait une albumine spécifique. Or, l'organisme, incapable de faire la synthèse de ces amino-acides (sauf cependant pour la tyrosine, le

glycocolle, l'alanine et peut-être la lysine), doit les emprunter aux albumines étrangères et les y trouver en proportions optimales déterminées. On conçoit que ce travail de reconstruction se fera avec d'autant plus d'économie que l'albumine consommée se rapprochera davantage par la quantité, la nature et le mode d'association de ses amino-acides, de l'albumine spécifique à reconstruire. Au contraire, quand l'albumine consommée s'éloigne par sa composition de l'albumine spécifique, sa valeur alimentaire moindre entraîne un gaspillage considérable. La valeur nutritive d'une albumine dépend donc de la qualité et du groupement de ses amino-acides constitutifs ; elle dépend aussi de leur taux, car, non seulement ils doivent être présents, mais encore l'être en quantité nécessaire et en quantité déterminée ; et la valeur d'utilisation d'une protéine alimentaire est réglée par le taux de celui de ses fragments nécessaires qui est le moins abondamment représenté. Cette loi a été établie par Osborne et Mendel, sous le nom de *loi de minimum*. Schaeffer, cité par Lambling, la définit ainsi : « La quantité nécessaire et suffisante d'une albumine donnée, qui doit figurer dans la ration d'un animal, afin d'en permettre la croissance ou l'équilibre azoté, est déterminée par le pourcentage pour lequel cet amino-acide indispensable entre dans la composition de cette albumine. »

Cette nécessité de la qualité de l'acide-amino et de sa présence à un taux minimum est manifeste pour les principaux amino-acides qui ont été étudiés au point de vue de leur rôle dans la nutrition de la crois-

sance. Les recherches de Mc Collum et Davis, et celles d'Osborne et Mendel, si elles n'ont pas toujours conduit leurs auteurs à des résultats concordants, leur ont permis, cependant, d'apporter sur le rôle des principaux amino-acides, des conclusions d'un intérêt primordial. Nous allons étudier, d'après eux, le rôle de ces principaux amino-acides sur la croissance.

LA LYSINE. — Osborne et Mendel ont montré, dès 1914, que la croissance, sinon l'équilibre des animaux, était impossible sans l'acide aminé lysine, et ils créèrent l'impression que cet amino-acide était le facteur limitant qui déterminait la valeur de la plupart des protéines d'origine végétale.

Rubner, Nollau et Kostle ont alimenté des poussins avec des graines, dont les unes avaient une teneur élevée, et les autres une teneur faible en lysine ; dans le premier cas, les poussins observés pendant huit semaines, poussent de 43 à 510 grammes ; dans le deuxième cas, ils ne poussent que de 43 grammes à 170 ; et les auteurs concluent que la différence de croissance est due, non à la différence des graines, mais à celle des amino-acides, et en particulier de la lysine.

Osborne et Mendel ont nourri un premier lot de poussins avec des régimes contenant du gluten de maïs, dont les protéines combinées contiennent environ 1 % de lysine, et un deuxième lot de poussins avec du gluten de maïs auquel ils ont ajouté de la lactalbumine, protéine contenant environ 10 % de lysine. Tous les autres facteurs nécessaires étaient présents.

Alors que le gain total, en 55 jours, était en moyenne, dans le premier cas, de 52 grammes, dans le second, il était de 283 grammes. Ces expériences confirmaient celles de Rubner, Nollau et Kostle sur l'influence de la lysine sur la croissance.

Les expériences de Mc Collum, Simmonds et Pitz et nombre d'autres auteurs ont abouti à ce même résultat, que la lysine est un facteur indispensable, qui semble avoir une influence spécifique sur la croissance.

Le TRYPTOPHANE peut s'opposer à la lysine. Il ne paraît pas avoir d'influence particulière sur la croissance. Osborne et Mendel ont observé que des poussins nourris avec des grains de maïs ne croissaient pas normalement ; et cependant, la gliadine du maïs, pauvre en lysine, est riche en tryptophane. Mais, à défaut d'action spécifique sur la croissance, le tryptophane est nécessaire à l'entretien (Hopkins et Willcock), et, par là, indirectement, à la croissance. Pour qu'il y ait gain par la lysine, il faut d'abord qu'il y ait équilibre par le tryptophane ; et sans tryptophane, la lysine ne saurait faire croître (Osborne et Mendel). Cet exemple souligne la nécessité d'un certain équilibre entre les amino-acides indispensables de la molécule albuminoïde.

LA CYSTINE. — Indispensable à la croissance, elle paraît être le premier facteur limitant pour la caséine ; Osborne et Mendel ont montré que de jeunes rats, nourris avec un régime contenant 9 % de caséine,

s'arrêtaient de croître et que l'addition de 3 % de cystine permettait de nouveau la croissance. Mais si le taux de la caséine est diminué progressivement, il arrive que la cystine ne peut plus suppléer la caséine, car le défaut des autres amino-acides se fait alors sentir. La cystine semble être aussi le premier facteur limitant de la lactalbumine. Barneth Sure a vu que la lactalbumine, qui, cependant, ne manque d'aucun des produits azotés de clivage nécessaires, ne convenait pas à la croissance à un taux de 12 %, et que l'addition de cystine, au taux de 1 % du total des albumines, donnait une croissance normale. Pour cet auteur, la cystine doit être suppléée par la tyrosine ; en effet, la lactalbumine, au taux de 9 %, additionnée de lysine à 1 %, ne suffisent pas à la croissance ; l'addition de tyrosine à 5 % comble cette déficience.

L'ARGININE et l'HISTIDINE, étudiées par Hopkins et Ackroyd, paraissent être aussi, toutes deux, indispensables à la croissance. L'une peut remplacer l'autre. L'arginine se trouve à un taux élevé, dans l'arachide, la noix noire et la noix d'hikong.

LA PROLINE. — Elle ne paraît pas jouer un rôle comparable aux amino-acides précédents sur la croissance. Ainsi, la globuline de l'arachide, l'arachine, pauvre en amino-acides, qu'elle contient tous, mais à un taux insuffisant, n'a pas son pouvoir de croissance accru par l'addition d'une protéine riche en proline, telle que la gélatine et la zéine.

La TYROSINE, le GLYCOCOLLE, l'ALANINE peuvent être synthétisés dans l'organisme.

Telles sont, résumées à ce qu'elles présentent d'essentiel, nos connaissances sur le rôle de certains amino-acides dans la croissance. L'établissement de la valeur propre à chacun d'eux rencontre de grandes difficultés. Ce rôle de facteur de croissance qu'ils possèdent n'a été nettement démontré que pour la lysine, la cystine, l'arginine, l'histidine, justement à cause de ce fait, que les amino-acides sont facteurs limitants dans les protéines les plus souvent utilisées. La nature, le taux et le mode de groupement de ces amino-acides règlent donc la valeur d'utilisation des diverses protéines.

Parmi celles-ci, en première ligne, vient le *lait*. Le lait contient deux protéines : la lactalbumine et la caséine ; toutes deux riches en amino-acides indispensables. La première de ces protéines a un pouvoir supérieur à la seconde. Mc Collum et Davis, nourrissant de jeunes rats avec un régime dont les protéines étaient fournies par la lactalbumine, montrent que le taux minimum des protéines dérivées du lait, pour assurer le maintien, était de 3 % du mélange alimentaire ; un taux de 8 % permettait une croissance lente ; un taux de 9 %, une croissance normale ; un taux inférieur s'est toujours montré plus actif que le taux correspondant de caséine et d'édestine, à cause de sa plus grande abondance en lysine et autres amino-acides, dont le tryptophane. La lactalbumine, en effet, est une protéine complète, en ce sens qu'elle ne man-

que d'aucun des produits azotés de clivage nécessaires à la croissance ; elle contient, en effet, 8,10 % de lysine, alors que la caséine et l'édestine n'en contiennent respectivement que 7,61 et 1,65 %.

Pour la caséine, le taux permettant une croissance normale doit être plus élevé. Osborne et Mendel ont établi qu'avec un régime ayant 18 % de caséine, et les composés non azotés de la ration, des jeunes rats pouvaient croître normalement ; avec 15 %, la croissance était encore normale. A 12 %, la croissance était inférieure à la normale ; à 9 % (taux suffisant pour la lactalbumine), la croissance était promptement arrêtée. L'addition de 3 % de cystine rétablissait la courbe de croissance. La cystine paraît donc être le premier facteur limitant de la caséine.

Le lait donc, considéré au seul point de vue de ses protéines et par conséquent de ses amino-acides (nous verrons qu'il apporte les autres éléments nécessaires) est une albumine de tout premier ordre. Ses albumines, par la nature et le mode d'association de ces amino-acides, se rapprochent beaucoup de l'albumine de l'animal de l'espèce qui le donne, ce qui explique le très grand coefficient d'utilisation de cet aliment. Comme Mc Collum l'a montré, alors que la croissance retient 20 % des protéines du maïs, 23 % de celles du blé, 26 % de celles de l'avoine, elle retient 63 % de celles du lait. Les protéines du lait sont donc supérieures à celles des végétaux.

En effet, les auteurs qui ont étudié la valeur des *végétaux* en protéines, ont tous remarqué leur insuffisance. Les protéines des céréales sont cependant su-

périeures à celles des légumineuses et, parmi les céréales, le blé, l'avoine ont une valeur biologique assez élevée. Mais aucun de ces grains n'est capable, à elle seule, d'assurer une bonne croissance ; le mélange de plusieurs grains est nécessaire. Cette insuffisance ne tient pas uniquement à leur déficience en amino-acides ; les autres facteurs A et anorganiques ne sont que très rarement rencontrés à un taux suffisant. A n'envisager que les amino-acides indispensables à la croissance, la plupart des grains les contiennent tous, mais à un taux insuffisant. La lysine paraît être le facteur limitant pour la plupart des grains ; c'est le cas notamment du blé et de l'avoine.

Mc Collum et Davis ont pu mener de jeunes rats jusqu'à la moitié de leur croissance, avec 6 % du mélange des protéines dérivées du grain de blé, et même avec 4 % des protéines dérivées de l'embryon de blé ; mais ils ont dû ajouter du lait pour obtenir une croissance normale.

Les protéines de l'avoine sont de qualité moindre que celles du blé, et même du maïs (Mc Collum, Simmonds et Pitz) ; la gliadine, protéine principale de l'avoine, est pauvre en lysine, et peut être suppléementée par une addition de gélatine ou de caséine plus riche en lysine. Un régime où la gliadine entre pour 18 % du total de celui-ci, ne permet pas la croissance, l'addition de lysine au taux de 3 % du régime total permet la croissance.

Dans le maïs, la protéine zéine est nettement insuffisante ; elle manque de lysine et de tryptophane ; elle n'a que très peu de cystine, d'arginine et d'histidine ;

mais elle est riche en leucine, proline et tyrosine. Pour la même céréale, la protéine gluteline contient du tryptophane, mais pas de lysine (Osborne et Mendel) ; cette protéine est supplémentée par l'addition de fleur de farine de grains de coton, riche en lysine. Les protéines des grains de maïs, bien que contenant tous les amino-acides essentiels, ne les apportent pas à un taux suffisant ; l'embryon même de maïs ne suffit pas à la croissance des jeunes rats (Mc Collum et Simmonds).

De même, l'édestine, protéine du chènevis, ne contient pas assez de lysine. Osborne et Mendel ont montré qu'avec un taux de 12 % de cette protéine, la croissance était insuffisante ; l'addition de lysine, au taux de 12 % du taux de l'édestine améliorait la croissance. Ces considérations peuvent s'appliquer à toutes les céréales usitées.

Les graines de légumineuses ont une valeur inférieure aux graines des céréales ; les protéines du haricot soy contiennent des amino-acides dont la qualité et le taux suffisent à la croissance ; mais ils sont pauvres en liposoluble et en sels (Osbarne et Mendel). Les protéines du haricot blanc, d'après Mc Collum, Simmonds et Pitz, ont une valeur nutritive faible.

Pour les tubercules, Mc Collum, Simmonds et Parsons ont montré que l'azote de la pomme de terre n'était pas meilleur pour la croissance que celui des céréales, mais qu'il était assez bien suppléé par ces dernières, et cette conclusion s'applique aussi aux racines alimentaires.

Les protéines de la *viandé*, muscle, foie, rein, ont une valeur biologique plus élevée que celle des céréales et des légumineuses, et les supplémentent de façon satisfaisante. La combinaison protéine animale et protéine céréale a un rendement supérieur, non seulement à la protéine céréale, mais à la protéine animale seule.

En résumé, les protéines des aliments sont insuffisantes (lait excepté), parce que les amino-acides, quoique tous présents, ne s'y trouvent pas à un taux convenable. Les protéines les meilleures sont celles du lait, des œufs ; viennent ensuite, par ordre de valeur décroissante, les protéines de la viande (muscle, foie, rein), puis les protéines des céréales ; puis, enfin, celles des légumineuses, pois et haricots, de valeur moitié moindre que celles des céréales.

Ces différentes protéines, déficientes en elles-mêmes, peuvent, par leurs combinaisons, se prêter à un concours de suppléance ; mais il faut que l'abondance de l'une comble exactement la déficience de l'autre. Ceci explique que le maïs, pauvre en lysine, puisse être suppléé par le blé, qui en est pourvu, et non par la gélatine, qui en manque. Et, à son tour, la gélatine, riche en tous autres amino-acides que la lysine, peut former, avec le blé, un mélange propice à la croissance. Ainsi donc, les aliments dont l'insuffisance en protéines limiterait la croissance, s'ils étaient consommés seuls, se renforcent mutuellement par l'apport de leurs acides aminés. Ceci nous fait déjà prévoir l'importance de la variété alimentaire.

Carence des Minéraux.

Les sels minéraux sont indispensables à l'entretien et à la croissance (K, Na, Ca, Mg, Mm, P, S, Cl, Zn), d'abord en tant qu'éléments plastiques, matériaux de constructions, nécessaires à tout organisme et plus encore à un organisme en voie d'accroissement. Ils concourent aussi, comme l'ont montré Widal et ses élèves, à maintenir constants la concentration saline des humeurs et le capital salin de l'organisme. De plus, certains d'entre eux semblent nécessaires à dose minimale, comme s'ils jouaient un rôle de catalyseur. C'est à ce point de vue que nous intéresse surtout leur rôle dans la nutrition de la croissance.

Forster, en 1872, Lunin, en 1881, avaient déjà insisté sur les troubles qu'entraînait leur manque dans l'alimentation. Raulin avait montré le pouvoir du mélange de certains d'entre eux sur le développement de l'*as-pergillus niger*, et ses expériences l'avaient conduit à formuler une solution saline, demeurée célèbre.

Plus près de nous, Maze a montré la possibilité d'assurer l'évolution complète du maïs en cultivant sa semence dans une solution aseptique, ne renfermant que des sels minéraux.

Mais les expériences anciennes, faites avant la notion, acquise depuis, de la carence alimentaire, et qui ne pouvaient tenir compte des différents facteurs accessoires, amino-acides et vitamines, ne peuvent être retenues rigoureusement dans l'étude du rôle des sels minéraux sur la croissance. Ce rôle est encore très obscur, mais les quelques précisions que nous avons sur lui nous ont été fournies par les travaux d'Osborne et Mendel, Mac Collum, Simmonds et Parsons, etc. Ces auteurs ont étudié les effets de régimes synthétiques, où le taux et la qualité de chaque ingrédient pouvaient être réglés. Ils avaient préparé une grande variété de mixtures de sels, dans lesquelles un ou plusieurs éléments pouvaient être supprimés, abstraction faite des traces trouvées dans les autres ingrédients de la ration, ou remplacés par une augmentation des sels restants, afin de conserver le balancement des acides et des bases. Ce sont les résultats des expériences de ces auteurs que nous allons exposer. Ils montrent que les lois de la qualité, du taux minimum et de l'équilibre déterminé qui régissent l'utilisation des amino-acides dans la nutrition doivent s'appliquer aussi, quoique moins nettement, à celles des sels anorganiques (Osborne et Mendel). Ainsi, certains métaux ont une valeur biologique qui leur est propre ; ils ne sont pas tous interchangeables. Le Mg et le strontium ne peuvent pas remplacer le Ca ; des rats, soumis à un régime, pauvre en Ca, ne prospèrent pas, malgré l'augmentation du taux du Mg.

La présence de certains d'entre eux, à un taux minimum, est indispensable. Avec un régime, pauvre en

Ca (8 milligs pour 100 gr. de nourriture), la croissance s'arrête, et la courbe de poids décline jusqu'à réintroduction du Ca dans la ration ; et la reprise de poids est plus marquée avec un taux élevé de Ca (1,35 % de $\text{CO}^3 \text{Ca}$), qu'avec un taux faible (0,35 %). De même, un régime pauvre en P ne permet pas la croissance ; celle-ci s'arrête rapidement ; mais, si la protéine du régime est riche en P, comme l'est la caséine, l'arrêt de croissance n'est pas aussi prononcé que si la protéine du régime est elle-même pauvre en P, comme c'est le cas de l'édestine. Ca et P sont donc nécessaires à la croissance, en quantité relativement grande. La loi de minimum semble s'appliquer à eux comme aux amino-acides ; ces deux ions sont les facteurs limitants, dans nombre de régimes carencés. Pour Papenheimer, le rachitisme serait dû à un défaut de balancement entre le Ca et le P, et serait une maladie par carence minérale.

Pour le Na, au contraire, Osborne et Mendel ont montré que des jeunes rats, dont le régime ne contenait que 35 milligs de ce métal pour 100 gr. de nourriture, croissaient normalement.

De même, un régime pauvre en Na (35 mgs), en Mg (12 mgs) et en Cl (35 mgs) permettait une croissance normale. Le défaut de K, donné au taux de 35 mgs, permettait également la croissance. Mais si, dans un régime, les deux ions K et Na se trouvaient déficients à la fois, la croissance s'arrêtait rapidement. L'addition de Na ne permettait qu'une reprise lente de poids ; l'addition de K, au contraire, était suivie d'un accroissement excellent, et qui le demeurait, même

si, alors, on remplaçait le K par le Na; comme si, ajoutent les auteurs, le régime contenant alors du Na en quantité suffisante, le K, même à faible dose, pouvait être retenu par l'organisme et utilisé par lui.

Pour Osborne et Mendel, le manque de Cl n'arrêterait pas la croissance, mais ce n'est pas admis par tous les auteurs; et, en fait, le Cl paraît être le facteur limitant dans un grand nombre d'aliments. Si l'organisme peut supporter longtemps une réduction des chlorures, c'est qu'il semble pouvoir ajuster des quantités variables de ces sels à ses besoins. Il règle leur élimination sur leur plus ou moins grande quantité fournie par les aliments et même, en cas d'alimentation déficiente en chlorures, la teneur totale des chlorures du corps reste à peu près constante; l'organisme lutte véritablement pour ce sel. Ceci explique que des rats puissent croître avec une absorption extrêmement réduite de chlorures; et ce fait n'est pas dû à la substitution d'autres ions à l'ion Cl.

D'autres métaux, tels que le manganèse (Bertrand), le zinc, seraient considérés, par certains auteurs, comme indispensables à la croissance.

Dans une alimentation variée, ces différents sels se trouvent en quantité généralement suffisante. Dans une alimentation exclusive, les trois corps, qui sont le plus souvent insuffisants, sont le : Ca, le Na et le Cl. Ils constituent des facteurs limitants pour la plupart des aliments.

Ceci est surtout vrai pour les *graines*; les diverses graines étudiées : blé, maïs, riz, avoine, seigle, orge, millet, lin, pois, haricots, sont toutes déficientes en

Ca, Na et Cl, comme aussi en facteur A et protéines. Pour Hogan, ce serait le Ca, dont la déficience se ferait le plus sentir.

Les mélanges de graines n'ont pas de meilleurs résultats. Elles ne se complètent pas au point de vue de leurs déficiences minérales, comme elles le font, dans une certaine mesure, pour les amino-acides. Mais elles sont remarquablement complétées par leurs *feuilles*. Celles-ci, en effet, ont des qualités alimentaires supérieures. Elles contiennent trois à quatre fois plus de cendres totales que la graine et sont riches en Ca, Na et Cl, dont manquent le plus les graines; aussi, la déficience minérale de ces dernières en est-elle heureusement complétée. Les feuilles, véritables mosaïques de cellules vivantes, contiennent tout le complexe chimique nécessaire à la nutrition : sels, protéines, facteurs A, B, C. Ce que nous avons dit des graines, au point de vue de la déficience minérale, s'applique aussi aux racines alimentaires, aux tubercules (pomme de terre), à la viande. Le taux minéral du muscle ressemble plus à celui de la graine qu'à celui de la feuille.

Le *lait*, au contraire, contient les trois ions Ca, Na et Cl, en quantité suffisante; il manque seulement de fer. Cet aliment idéal est riche en sels, comme en amino-acides, et comme aussi, nous le verrons, en tous autres facteurs accessoires. Avec les feuilles des plantes, et plus que celles-ci, il peut être considéré comme un aliment protecteur et ne doit jamais être oublié dans un régime.

Mc Collum a insisté sur l'importance de la teneur minérale des eaux de boisson, employées dans des régions données. Une eau calcaire ou séléniteuse, peut, dans une certaine mesure, combler les déficiences minérales de l'alimentation. En revanche, sur les terrains granitiques, où l'eau est très pure, les accidents dûs aux déficiences minérales sont plus marqués. Peut-être est-il permis de penser (toutefois avec quelle réserve !), que cette raison n'est pas tout à fait étrangère à la taille relativement petite des habitants des terrains granitiques ou primitifs (Auvergnats, Ibères, Ligures).

Carence des Substances minimales.

Les recherches portant sur les troubles dûs au manque des substances minimales que nous allons maintenant étudier sont à la base même de nos connaissances sur la carence alimentaire.

Magendie, en 1883, et Lunin, en 1881, avaient soupçonné, le premier, dans le pain bis militaire, opposé au pain de froment pur, le second, dans le lait, des éléments minimes, indispensables à la vie. Mais c'est Eykman, en 1897, qui, en reproduisant chez les poules la polynévrite par une alimentation exclusive au riz décortiqué, fit la première expérience fondamentale. En 1912, Hopkins montre que des régimes purifiés, insuffisants pour l'entretien et la croissance des souris, recouvrent leurs qualités biologiques par la simple addition d'une faible quantité de lait, et il attire l'attention sur l'importance des facteurs dits accessoires de la nutrition. En 1911, Mc Collum et Davis découvrent l'existence d'une substance excitatrice de croissance dans le beurre et le jaune d'œuf ; il l'appelle fatsoluble ou substance A. A la même époque, Funk tente d'isoler de l'extrait alcoolique de décortique de riz et de la levure, une substance guérissant la

polynévrite des pigeons. Il la baptise : Vitamine, nom appelé à une grande fortune. Mc Collum et Simmonds retrouvent ce pouvoir dans l'extrait alcoolique d'embryon de blé ou de sucre de lait. L'existence de deux substances fatsoluble A et water soluble B était démontrée. En 1907, Holst et Fröhlich ajoutent à ces deux substances un troisième facteur dit : antiscorbutique ou facteur C. Toutes les recherches biologiques qui furent faites alors et depuis par Mc Collum et Davis, Funk, Hopkins, Osborne et Mendel, Drummond et, en France, par Weill et Mouriquand, permettent de répartir provisoirement ces substances en trois groupes ; Funk et Dubin tendent même à y ajouter une quatrième vitamine, la vitamine D, indispensable à la croissance du rat.

Les différents noms qu'on leur a donnés (vitamines, substances ferments, agents catalyseurs) sont forcément impropres, du fait de notre ignorance sur leur nature exacte. L'épithète d'accessoires, que leur avait donné Mac Collum, paraît, du moins dans notre langue, mal choisi pour des éléments indispensables. Nous leur conserverons la dénomination de facteurs minimaux qui, sans rien préjuger de leur nature, rappelle au moins un de leurs caractères essentiels.

Le Liposoluble ou facteur A.

Soupçonné par Funk en 1914, il a été mis en évidence, en 1915, par Mc Collum et Davis. Ces auteurs, étudiant la valeur biologique des différents régimes simplifiés, admettent que le beurre contient une substance nécessaire à l'entretien et à la croissance. Ce fait confirmait les constatations qu'Hopkins avait faites avec le lait. Depuis, le liposoluble a fait l'objet d'études approfondies de la part des auteurs anglosaxons Osborne et Mendel, Mc Collum et ses collaborateurs, Steenbock ; en Angleterre, les biologistes de l'Institut Lister : Coward, Drummond, Zilva, etc.

Sa *composition chimique* nous est inconnue. Cette substance n'a jamais pu être isolée. Elle ne paraît renfermer à dose appréciable ni azote, ni phosphore. Funk n'admet pas comme démontrée l'absence d'azote dans ce facteur. Cependant, le beurre, riche en facteur A, ne renferme pratiquement pas d'azote (Mc Collum). Iscovecso prétend que c'est un lipoïde ; pour d'autres auteurs, elle serait différente des lipoïdes connus ; elle se rencontrerait souvent à l'état d'impureté, dans les lécithines.

Sa *source* la plus abondante est dans le règne végétal, où il se trouve associé aux organes pigmentaires : chlorophylle, xanthophylle, carotène (Steenbock), sans qu'il y ait véritable identité entre le facteur et ses organes, mais plutôt parenté d'association. Les plan-

tes vertes la contiennent en abondance (trèfle, épinard, luzerne, choux, chou-fleur, carotte, herbes potagères) ; on la trouve dans l'embryon des graines, mais elle est absente, en général, de leur endosperme, sauf pour le lin, le tournesol, le chènevis, le millet, qui en contiennent. Elle apparaît dans les graines pendant la germination (Coward et Drummond). Elle ne se trouve pas dans les beurres et huiles d'origine végétale, sauf pour le lin, le millet et le soja, et n'est qu'en très petite quantité dans l'huile de coton. Les racines des tubercules n'en contiennent que médiocrement. Le A est abondant dans certaines graisses animales : lait, beurre, jaune d'œuf, margarine, lipoides des tissus glandulaires, tels que ceux du foie, du rein, du testicule, de l'ovaire. Le myocarde en est moins riche (Mc Collum et Davis) ; mais c'est l'huile de foie de morue qui en est le plus abondamment fournie. Le lard et le suif n'en contiennent pratiquement pas.

D'une façon générale, les tissus végétaux en sont plus abondamment pourvus que les tissus animaux. Ceux-ci ne pouvant en faire la synthèse sont obligés de le prendre dans le règne végétal, dont ils sont tributaires à ce point de vue. Le A ingéré est dissous par les graisses interstitielles, retenu par elles, plus que par les graisses de dépôt. Il en résulte que la teneur des graisses animales en liposoluble dépend en grande partie du régime alimentaire de l'animal. La graisse du bœuf, herbivore, en contient plus que le lard du porc, animal omnivore. Ceci est vrai aussi pour les poissons, dont les huiles sont si riches en A.

Drummond a pu démontrer que l'approvisionnement des animaux en A était le même au fond des mers que dans les pâturages plantureux. Il a vu qu'une algue microscopique, du genre diatomée, cultivée en milieu stérile, est capable de faire la synthèse du liposoluble. Ces algues servent de nourriture à la multitude des animaux inférieurs dont l'ensemble constitue le plankton ; celui-ci est consommé par des poissons, gros et petits, qui sont dévorés à leur tour par les squales et les morues. Il se fait ainsi un enrichissement progressif en liposoluble A.

Les *propriétés physiques et chimiques* du liposoluble A varient avec sa source.

Il est soluble dans les graisses, le sulfure de carbone, le chloroforme, le benzol. Le A des graisses est plus soluble dans l'éther que le A des feuilles vertes (Zilva). Sa solubilité dans l'eau est discutée.

La chaleur a peu d'action sur le A du beurre, dans le vide ; il n'est pas détruit à une température de 95°, pendant 16 minutes. Mais, à l'air libre, à cause des oxydations inévitables (Drummond), l'action de la température est plus nette.

Il est détruit par une exposition de 8 heures aux rayons ultra-violets (Zilva). L'ozone le détruit aussi par oxydation. Le A des légumes paraît moins sensible aux phénomènes d'oxydation, et la cuisson a peu d'effet sur lui.

Le A de l'huile de foie de morue est particulièrement résistant à ces divers agents.

Pathologie du Liposoluble

La carence du liposoluble est responsable de certains syndromes, parmi lesquels la xérophtalmie est le plus individualisée. C'est une affection essentiellement caractérisée par la chute des cils, l'œdème des paupières, l'opacité, puis l'ulcération de la cornée, souvent compliquée de panophtalmie et de cécité.

Observée par Bitot, à Bordeaux, en 1859-1861, par Villemin, à Strasbourg, en 1860, elle a été décrite par Mori, qui l'observa, en 1904, au Japon, où elle est épidémique. Il l'attribua au manque de graisse dans l'alimentation. En 1906, Czerny et Keller la signalent chez des enfants nourris exclusivement avec des farines de céréales. A la suite des travaux d'Osborne et de Mendel, de Mc Collum et Emmet, elle fut considérée comme relevant du manque du liposoluble A ; en 1917, Bloch en observa 40 cas à Copenhague, chez des enfants nourris au lait écrémé. Les faits cliniques semblent avoir mis actuellement hors de doute le rôle prépondérant du manque de graisse en tant que fournisseur de A, dans l'apparition de la xérophtalmie ; et l'action thérapeutique des aliments riches en ce facteur prouve déjà ce rôle. L'héméralopie est généralement considérée comme relevant d'une origine analogue (Tricoire).

Rachitisme et Calcification. — Avant que Mc Collum ait mis en évidence l'existence d'une vitamine liposoluble excitatrice de croissance, Funk, se basant sur l'action de l'huile de foie de morue, sur le rachitisme, avait prétendu que cette affection était due à

la carence d'une substance de cet ordre. En 1916, Melamby, reprenant cette idée, entreprit des expériences sur une très grande échelle, et constata l'existence de lésions rachitiques, parallèles en intensité et diffusion à la carence d'aliments pourvus de A, ou de substances ayant la même distribution que lui, Mais il avait négligé le contenu minéral de ses régimes et l'action de la lumière solaire. Il fut, par la suite, moins catégorique dans ses conclusions et admit que le manque de liposoluble n'était pas le seul facteur responsable. Hess et Hunger ont observé, en effet, du rachitisme chez des enfants dont la nourriture était pourvue de A.

Mc Collum et Simmonds, Shepply et Park ont constaté que le beurre, riche en A, n'avait pas le pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. Bien plus, Pappenheimer a montré que le pouvoir anti-rachitique de cette dernière n'est pas dû à sa richesse en facteur A. Ayant rendu des rats rachitiques avec de la farine hautement blutée et additionnée de sels riches en Ca et pauvres en P, il a vu que ni le beurre, ni les plantes vertes n'avaient de pouvoir anti-rachitique ; et que l'huile de foie de morue, soumise à une oxydation prolongée par une température à 120°, perdait son pouvoir anti-xerophthalmique par destruction de son A, et conservait, cependant, son pouvoir antirachitique, comme s'il persistait une vitamine antirachitique, différente de la vitamine antixérophthalmique.

La carence du A n'est donc pas responsable, à elle seule, du rachitisme. D'ailleurs, Prittchard, cité par Lieux, se demande avec raison comment expliquer

une maladie si commune par le manque d'un élément presque universellement répandu dans la nourriture des enfants.

Comme le dit Rathery, le rachitisme est un syndrome de carences mixtes, où deux éléments interviennent au plus haut point, un trouble dans le métabolisme minéral et une avitaminose. Mais, les rapports possibles entre l'avitaminose A et les troubles d'assimilation du Ca et du P, dans le rachitisme, ne nous sont pas connus.

Certains faits tendent à faire penser que le A joue un certain rôle dans l'assimilation des sels ; observation de calculs phosphatiques urinaires (Osborne et Mendel), et de calculs biliaires (Kurschner et Clemm), à la suite des régimes pauvres en graisses. La vitamine A entrerait pour une part dans la pathogénie de certains syndromes morbides osseux : ostéomalacie (Funk), troubles dentaires (Mellamby), certaines scoliotes, luxations congénitales qui relèvent aussi d'un trouble dans le métabolisme des minéraux.

Le A facteur excitant de croissance. — Mc Collum et Davis, en 1915, nourrissant des rats avec des régimes synthétiques, composés de caséine purifiée, de dextrine, de sucre, de lait, d'agaragar et de sels, mais dépourvues absolument de graisses, observent que ces rats ne croissent pas. L'addition d'huile d'olive ou d'huile de graine de coton n'améliore pas la croissance ; mais si on ajoute au régime un des produits tels que : extrait éthéré de testicule de morue, de rognon de porc, de jaune d'œuf, beurre ou huile de

foie de morue, tous aliments riches en A, la croissance reprend rapidement. Le facteur A doit donc être présent dans l'alimentation d'un organisme en croissance. Les mêmes expériences reproduites sur des animaux adultes ont montré sa nécessité pour l'entretien. Mais, comme pour les amino-acides et les sels, il doit se trouver à un taux minimum indispensable.

Le beurre, donné au taux de 1 % du régime total, est insuffisant pour l'entretien et la croissance; mais, donné au taux de 5 %, il assure une croissance excellente, permet à des femelles de reproduire et d'élever leur nichée normalement. Dans ces expériences, la croissance s'est montrée, d'une façon générale, proportionnelle à la quantité de A fourni.

Mais, le A n'est pas seul nécessaire et son taux minimum, indispensable, dépend, dans une certaine mesure de la quantité des autres facteurs minimaux présents. Il existe entre ces facteurs une certaine interdépendance. Le taux de A nécessaire, pour l'entretien et la croissance paraît moindre, bien qu'il doive toujours être présent, quand le B est fourni en abondance. Si A et B sont donnés à la fois à un taux de 1 %, il n'y a pas de croissance; s'ils sont donnés au taux de 3 % (embryon de blé) et 5 % (beurre) la croissance est normale. Cependant, avec des taux de 3 % de beurre et d'embryon de blé les femelles n'ont pu reproduire. Si on donne du beurre à 1 %, et de l'embryon de blé à 3 %, la courbe de poids s'améliore, sans être satisfaisante, et il semble qu'un taux de 2 % de B ne soit pas suffisant.

L'âge des sujets, paraît aussi entrer en jeu. Fait en apparence paradoxal, les sujets jeunes semblent s'accommoder mieux que les adultes, mais pour un temps seulement, des régimes déficients en A et B (Mac Collum et Davis).

L'Hydrosoluble ou facteur B.

Eykmann ayant observé en 1897, sur des poules consommant du riz décortiqué, des manifestations de l'ordre polynévritique, rappelant de très près le béri-béri humain dont sont victimes les mangeurs de riz d'Extrême-Orient, et ayant guéri ces animaux par l'ingestion de cuticule de riz, les expérimentateurs soupçonnèrent dans cette cuticule la présence d'un contre-poison anti-béribérique qu'ils tentèrent d'isoler.

Fraser et Stanton en 1910 firent un extrait doué de pouvoir anti-béribérique. En 1912, Suzuki Shimamura et Otake isolèrent sans la déterminer l'orizanine qui guérit le beribéri des poules. Mais Funk plus heureux put isoler de la cuticule de riz et de la levure une substance douée d'un très grand pouvoir anti-beriberique, et qu'il appela la vitamine anti-beriberique. Traitant l'extrait alcoolique de décortique de riz, par l'acide phosphotungstique, il obtint un précipité possédant toutes les propriétés de la vitamine.

En partant de 50 kilos de son de riz, il put obtenir quelques centigrammes de fins cristaux en aiguilles, fondant à 223° et doués d'un pouvoir anti-polyvrénitique extraordinaire; opérant sur 100 kilos de levure sèche, il obtient 2 gr. 50 d'une substance ayant le même pouvoir, mais fondant à 229° . Il put ainsi isoler du lait, de la cervelle de bœuf, du lime juice, de petits cristaux ayant les mêmes propriétés, mais des points de fusion variables.

D'autres auteurs essayèrent d'isoler cette vitamine. Myers et Vøetglin purent l'extraire de la levure par l'huile d'olive et l'acide oléique.

Cette vitamine agitée avec de la terre à foulon, reste tout entière fixée à cette dernière, qui possède alors toutes les propriétés curatives et préventives du facteur lui-même (Williams et Seidell). Après ébullition de cinq minutes dans l'eau légèrement acidifiée le filtrat paraît contenir toute la vitamine (Osborne et Wakemann) ; il en est de même pour le filtrat de la levure autolysée.

Malgré les tentatives d'isolement, la nature chimique de cette vitamine n'a jamais pu être déterminée. Tous les produits isolés sont impurs et aucune formule définitive n'a pu être établie. Funk a pu isoler la choline, l'allantoïne, l'acide nicotinique, la bétaine, l'adénine, la guanine, la guanidine. Mais ces substances ne possèdent pas toutes les propriétés de l'hydro-soluble, et beaucoup de celles-ci ne semblent lui servir que de support. Funk pense qu'il s'agit d'une base pyrimidique dérivant du métabolisme de l'acide nucléique, mais cette base azotée serait imprégnée de

vitamine et ne constituerait pas la vitamine elle-même (Drummond et Funk). Pour Williams le facteur hydrosoluble se rapprocherait du groupe pyridine et pourrait être identifié avec les deux formes cristallisées d'hydroxypyridine, A et B, qui sont isomères et convertibles mutuellement de l'une à l'autre. Seule la forme cristallisée d'hydroxypyridine A est curative de la polynévrite ; c'est une pseudo-bétaine, et William croit que le pouvoir des vitamines anti-polynévritiques est dû à la conformité de leur structure avec celles du groupe bétaine. L'acide nicotinique qui se rencontre régulièrement à côté des substances actives proprement dites peut exister sous forme de bétaine, et c'est à cette forme isomérique de l'acide nicotinique que la décortique de riz et la levure devraient leur pouvoir anti-beriberique. L'adénine serait, au contraire, un isomère inactif de l'hydroxypyridine. Le rôle de l'isomérisme, mis en évidence par William, paraît être capital. C'est au « potentiel de ce type » d'isomérisme, que seraient dues les propriétés antinévritiques ; il serait responsable aussi de l'instabilité des vitamines dans les aliments.

Constitution chimique. — La vitamine contient de l'azote. Pour Funk, les deux atomes d'azote y seraient combinés comme dans les bases pyrimidines. Pour Seidell la proportion d'azote serait extrêmement faible dans cette substance ; étudiant le filtrat de levure autolysée il a reconnu que la quantité maxima d'azote n'était que de : 18 centigrammes pour 100 cm³ et que moins d'un millig. suffisait à la croissance du pigeon.

L'étude chimique de la vitamine antiberiberique est encore très incomplète, et les conclusions obtenues jusqu'à ce jour sont susceptibles de modifications profondes.

Propriétés physico-chimiques. — La vitamine antinévritique est d'autant plus stable qu'elle est moins pure ; la spécialisation isomérique des substances curatives, nous l'avons vu, permet de comprendre sa plus grande fragilité au fur et à mesure des tentatives d'isolement.

Elle est soluble dans l'eau, l'alcool faible, l'huile d'olive et l'acide oléique, elle est peu soluble dans l'acétone et la benzine.

Elle résiste aux acides, elle est détruite par les alcalins ; l'addition de sel de soude dans l'eau de cuisson aurait un rôle néfaste (Chick et Hume), pour Mc Colum elle serait assez résistante à la chaleur. Weill et Mouriquand ont montré que la stérilisation par une température à 120°, pendant 1 heure 1/2 la détruit, et que la dessiccation, le vieillissement, les diverses fermentations constituent aussi pour elle des processus de destruction. La cuisson a moins d'action sur elle en milieu acide qu'en milieu alcalin.

Ses Sources. — Comme pour le liposoluble, les tissus animaux semblent incapables d'en opérer la synthèse ; ce sont les tissus végétaux qui l'élaborent, et cette propriété paraît commune à tout le règne végétal. Paccini et Russel l'ont même mis en évidence dans les bouillons de culture de bacilles d'Eberth. Les

animaux sont donc encore, à ce point de vue, tributaires des plantes.

La levure est le produit alimentaire le plus riche en vitamine antinévritique. Il se trouve aussi dans les graines, mais exclusivement dans la zone subpéricarpale de celles-ci, d'où le danger d'une décortication trop poussée. Ce fait démontré d'abord pour le riz, a été étendu par Weill et Mouriquand à toutes les céréales et aux légumineuses.

On le rencontre également dans l'embryon (cellule vivante) de ces graines, opposé à l'endosperme (réserve nutritive) *Mc Collum*). Les tiges, les feuilles et les fruits (oranges, citrons, raisins, tomates, le fourrage, surtout avant sa maturité), en sont abondamment fournis ; la banane ferait exception (*Sugiura et Benedict*). Le miel n'en contient pas (*Dutcher*).

Dans les tissus animaux ses sources sont : le lait, et dans celui-ci, surtout le lactose dont il est difficile de séparer la vitamine ; le beurre, au contraire, en est complètement démuné. On le trouve aussi dans l'œuf, le foie, le rein, le pancréas, le cerveau, la viande crue ou rôtie. La viande bouillie ou stérilisée perd son pouvoir antinévritique (*Paul Michel*).

Sa Pathologie. — L'identité clinique de la polynévrite des poules réalisée par l'alimentation exclusive au riz décortiqué avec une forme de beriberi humain apparaissant dans les mêmes conditions tend à prouver qu'il s'agit, dans les deux cas, d'un même syndrome dû à la carence de la vitamine de Funk.

Le beriberi humain se présente sous deux formes

principales : une forme nerveuse polynévritique ou sèche, reproduite par l'expérimentation et déterminant une paraplégie ; une forme cardiaque ou hydro-pique aboutissant à la mort dans l'asystolie et l'anasarque, et paraissant conditionnée par des lésions prédominant au niveau du pneumogastrique ; de cette forme se rapproche le beriberi infantile (Vernon Andrews, Lagane), survenant chez les nourrissons des nourrices béribériques.

Le béribéri expérimental étudié par Eykmann, Fraser et Stanton, Suzuki, Shimammura, Holst et Frohlich avec le riz décortiqué, par Weill et Mouriquand chez les pigeons par la décortication et la stérilisation de n'importe quelle graine, reproduit absolument la forme polynévritique du béribéri humain. Il apparaît chez le pigeon vers le vingtième jour. L'animal s'ébouriffe, somnole, les accidents nerveux apparaissent alors brusquement. Les pattes sont prises en premier lieu ; l'animal stoppe, achoppe, tombe, se relève, puis la paraplégie totale survient. Les ailes sont prises en deuxième lieu ; le vol se raccourcit, puis devient nul. Dans le tiers des cas, apparaissent des symptômes cérébelleux (rétropulsion, latéropulsion). Dans certains cas, l'animal décrit des mouvements en rayon de roue. Dans l'intervalle de ces manifestations, on observe des contractures tétaniques du cou qui se met en hyperextension. La mort survient dans les cinq ou six jours qui suivent.

À côté de ses formes, Weill et Mouriquand ont pu reproduire un syndrome béribérique chronique (consommation de graines stérilisées 2/3, graines

crues 1/3) qui n'apparaît que du 250^e au 300^e jours et qui se rapproche davantage du béribéri humain. Ils ont pu observer aussi un syndrome béribérique intermittent. La paralysie pharyngée, l'inappétence et l'anorexie, des troubles intestinaux (selles diarrhéiques) se surajoutent presque constamment aux symptômes décrits.

L'électro-diagnostic des muscles et nerfs paralysés ne leur a pas montré de R. D.

Lésions. — L'étude histologique des nerfs et centres que ces auteurs ont faite en collaboration avec le Docteur Gardère leur a permis de confirmer les descriptions antérieures de Vedder et Clark, lésions identiques pour les béribéris humain et expérimental. Il s'agit d'une dégénérescence atteignant d'abord la myeline, puis le cylindraxe des nerfs ; surtout du sciatique, et diffusant à la moelle, au cervelet et quelquefois au cerveau lui-même.

Le mode d'action de la vitamine de Funk est encore très obscur. Pour Funk, elle présiderait au métabolisme des hydrocarbonés (les troubles sont d'autant plus précoces que l'alimentation hydrocarbonée est plus abondante).

Les altérations des glandes à sécrétion interne : disparition du thymus (Funk), hypertrophie des surrénales (Mouriquand et Paul Michel), de l'hypophyse, de la thyroïde, des glandes génitales, posent la question des rapports des vitamines avec le fonctionnement endocrinien. Mouriquand et Paul Michel con-

sidèrent ces substances comme de véritables hormones exogènes stimulant la nutrition ; mais ce n'est dans leur esprit qu'une hypothèse. En réalité, nos connaissances, sur ce point, se ramènent à ce fait que la vitamine de Funk paraît jouer un rôle dans la nutrition du système nerveux.

L'hydrosoluble excitant de croissance. — Mc Colum et Davis avaient obtenu la croissance et le bien-être chez des animaux nourris strictement avec un mélange de protéine purifiée (caséine), d'amidon, de sucre de lait, de beurre et de sels. Etudiant sur de jeunes rats les déficiences du blé, et ayant observé que du blé complété par des protéines purifiées (caséine) et des mélanges de sels ne permettait la croissance normale que lorsqu'on ajoutait au régime du beurre, pensèrent que ce dernier apportait seul une substance non-identifiée nécessaire à la croissance. Ils décidèrent d'appliquer au riz décortiqué le même procédé qui avait si nettement déterminé la nature de la déficience du blé, et pensant que les déficiences devaient être les mêmes pour le riz décortiqué que pour le blé, ils complétèrent le régime riz comme ils avaient complété le régime blé.

Mais ils furent surpris de voir que le riz décortiqué, complété par de la caséine, du beurre et un mélange de sels, ne permettait pas la croissance des jeunes rats et qu'il se déclarait chez eux un syndrome de polynévrite. Il y avait une apparente contradiction. Le riz décortiqué ne pouvait être moins qu'un mélange de protéines, d'hydrates de carbone et de sels ;

la seule différence entre lui et le régime aux aliments purifiés consistait dans les 20 % de sucre de lait que contenait ce dernier. Ils répétèrent l'expérience avec ce dernier mélange, en remplaçant le sucre de lait par de l'amidon et n'obtinrent pas de croissance. Les expériences ultérieures montrèrent que si le sucre de lait était suffisamment purifié par une cristallisation répétée, il ne permettait plus la croissance, alors que l'eau avec laquelle le sucre avait été cristallisé était capable de provoquer la croissance. Ceci démontrait l'existence d'un second facteur essentiel alimentaire qui se trouvait à l'état d'impureté dans le lait ; les auteurs se demandèrent si ce facteur n'était pas le même que celui dont s'étaient occupés Fraser et Stanton, Funk, dans leurs études sur le bérubéri.

Etudiant le pouvoir d'extraits alcooliques de divers aliments naturels, ils constatèrent que cette substance curative de la polynévrite des pigeons se trouvait toujours dans les régimes purifiés qui permettaient la croissance. Ils adoptèrent pour leurs expériences l'extrait alcoolique d'embryon de blé, et ils arrivèrent à cette conclusion que la graisse excitatrice de croissance contenue dans le beurre et la trace de substance non-identifiée contenue dans l'extrait alcoolique d'embryon de blé étaient toutes deux nécessaires à la croissance ; ils appelèrent la dernière : watersoluble ou substance B.

Les expériences poursuivies par Mc Collum et ses collaborateurs Davis et Simmonds, celles d'Osborne et Mendel faites avec la levure, montrent que l'hydro-soluble est nécessaire à la croissance et que les consi-

dérations qui sont applicables au facteur A le sont aussi à lui.

Il doit être présent dans le régime. Un régime qui en est dépourvu, même s'il est riche en A, ne permet pas la croissance. Si seulement on ajoute l'extrait aqueux de 2 à 3 gr. d'embryon de blé pour 100 gr. de nourriture la courbe reprend.

Il doit être présent en quantité suffisante ; 2 % d'embryon de blé paraît être un taux-limite ; 2 gr. d'embryon de blé pour 100 gr. de nourriture semblent contenir assez de B si le régime est par ailleurs satisfaisant. Ce taux-limite dépend d'ailleurs, dans une certaine mesure, comme nous l'avons vu pour le A des autres facteurs. Car, si le B est nécessaire, à lui seul il ne suffit pas, même donné en abondance ; ainsi, l'extrait aqueux à chaud de 11 gr. d'embryon de blé, pour 100 gr. de nourriture ne permet pas la croissance si le régime ne contient pas de A ; les deux facteurs sont nécessaires tous deux. La rapidité de croissance (le reste du régime étant satisfaisant et le A étant fourni par le beurre) est proportionnelle à la quantité de B donnée. Ainsi, des rats nourris avec un régime où le B est fourni par l'extrait aqueux de 3 gr. d'embryon de blé pour 100 de nourriture ont une croissance presque normale ; mais celle-ci devient extrêmement rapide lorsque le taux de l'extrait aqueux porte sur 15 gr. d'embryon de blé. Dans le premier cas il y avait 0 gr. 77 %, dans le deuxième cas 4,05 % de l'azote total de la ration sous la forme inconnue présente dans l'extrait aqueux. Le reste du régime était pour les deux cas identique et suffisant.

Ces expériences confirment la nécessité de l'hydrosoluble B dans les régimes de croissance.

Y a-t-il identité entre la vitamine de Funk et l'hydrosoluble B ? — S'il est certain que le A et le B sont différents, l'identité de la vitamine anti-béribérique et de l'hydrosoluble n'a pas encore été précisée ; beaucoup d'auteurs y croient ; ils emploient les deux termes l'un pour l'autre ; Mc Collum regarde la poly-névrite des pigeons comme due au manque de B et identifie les deux vitamines. Osborne et Mendel estiment, par contre, que la question n'est pas tranchée.

Les raisons qui plaident en faveur de l'identité sont les suivantes :

La distribution des deux substances dans les aliments naturels est la même ;

Le manque d'hydrosoluble semble donner souvent, sinon toujours, des troubles nerveux d'ordre paralytique.

Les extraits d'aliments naturels, possédant les propriétés excitatrices de croissance sont considérés comme ne contenant qu'une seule vitamine, et cependant ils complètent de façon satisfaisante une ration ne contenant aucune autre source possible d'antinévritique.

Les propriétés physico-chimiques des deux substances sont semblables.

A ces arguments Osborne et Mendel objectent : que la distribution des deux vitamines n'est pas toujours étroitement la même, et que les végétaux verts donnent plus d'hydrosoluble que les céréales. Mc

Collum, Chick et Kennedy sont cependant d'avis contraire. Cette contradiction peut s'expliquer par ce fait que la teneur en vitamine des végétaux frais, des racines, des tubercules est variable et dépend de la fraîcheur et de la maturité de ces végétaux ; et ces auteurs n'ont probablement pas expérimenté avec les mêmes échantillons.

De plus, le béribéri expérimental a été surtout étudié avec le riz décortiqué qui manque non seulement de B, mais a d'autres déficiences. Les divers éléments qui, apportant du B en quantité à peu près équivalente, peuvent compléter en ce B le riz décortiqué, peuvent ne pas combler ces autres déficiences et ne pas avoir, par conséquent, la même action curative sur la polynévrite.

Donc, au seul point de vue de la distribution des deux substances, le problème de l'identité n'est pas tranché.

Pour ce qui est des lésions nerveuses produites par la carence du facteur B, Hart, Milles, Mc Collum ont obtenu des paraplégies chez le porc avec des régimes contenant les facteurs essentiels connus. Ils se demandent si ces troubles ne sont pas dus à des substances toxiques. L'apparition de névrites chez les animaux en expérience n'est donc pas une preuve absolue du manque de vitamine antinévritique.

Les propriétés physico-chimiques ne paraissent pas absolument identiques ; la solubilité, la stabilité aux divers agents physiques ou chimiques du A et de l'antinévritique ont été trouvés différentes par certains auteurs. Mc Collum et Kennedy, par exemple,

trouvent que l'antinévritique est soluble dans l'acétone et la benzine et que le B n'est pas soluble dans ces corps s'il n'a pas été extrait au préalable par l'alcool. Il serait d'ailleurs moins soluble dans l'alcool que l'antinévritique. Ces différences physico-chimiques ont suscité de très nombreuses expériences que l'on trouvera exposées et critiquées dans l'article de Mitchell, *J. Biol. Chem.* 1919, tome XL, pp. 399 à 413. Mais, déjà toutes ces données permettent de douter de l'identité des deux facteurs. Il y aurait lieu de poursuivre des expériences avec divers aliments éprouvés à la fois pour leur pouvoir excitateur de croissance et leurs effets curatifs sur la polynévrite des pigeons.

Si, par leur distribution dans les aliments et leurs propriétés physico-chimiques, ces facteurs peuvent être, au point de vue pratique qui nous intéresse surtout ici, considérés comme très voisins sinon analogues, au point de vue scientifique, il n'est pas permis jusqu'à maintenant d'user indifféremment des deux termes de vitamine antinévritique et d'hydrosoluble B pour chacune de ces deux substances.

Le mode d'action de cet hydrosoluble est aussi ignoré que celui de la vitamine de Funk. Pour Williams, les propriétés excitatrices de croissance de ce facteur seraient fonction d'un mode d'assemblage particulier des atomes constitutifs d'une molécule voisine des pyridines lui permettant de s'accrocher à la façon d'un ferment aux divers corps absorbés pendant la digestion.

Sans anticiper sur les conclusions pratiques que nous essayerons de tirer de ce travail, nous voyons

déjà combien une diététique vraiment scientifique doit en définitive se rapprocher par sa variété et son état physico-chimique de l'alimentation naturelle, nous serions même tentés de dire instinctive.

Substance antiscorbutique ou facteur C.

La substance antiscorbutique ne paraît pas avoir sur la croissance une influence comparable à celle des facteurs déjà étudiés. Ce sont du moins les conclusions de nos expériences. Des cobayes soumis à un régime scorbutigène ne cessent de croître, moins rapidement il est vrai que les témoins, et n'accusent une chute de poids qu'à la période cachectique terminale. Le facteur C, s'il n'a pas d'action spécifique sur les phénomènes d'accroissement, est nécessaire à l'entretien régulier et par là à la croissance. Son rôle comparé à celui du A et du B rappelle celui du tryptophane opposé à la lysine. Bien qu'il ne paraisse pas mériter la dénomination de facteur primitif de croissance, son importance dans la nutrition en général et particulièrement celle du squelette exige que nous exposions les arguments de ces conclusions et justifie le chapitre que nous lui consacrons.

Le problème du scorbut fut posé depuis longtemps déjà par les Croisés de Saint-Louis, les navigateurs

à voiles, les sièges, les guerres, la dernière même surtout sur le front oriental. Ceux qui l'ont observé ont toujours considéré le manque de l'aliment frais comme la cause unique du scorbut.

Les progrès de l'industrie, en nous préservant des navigations au long cours, nous ont jetés d'une façon détournée dans les mêmes dangers ; la stérilisation du lait, par crainte des infections, est responsable du syndrome connu chez l'enfant sous le nom de « maladie de Barlow ». On sait que cette affection se rencontre chez les enfants nourris exclusivement avec du lait stérilisé(1) et se caractérise par une certaine bourfissure pâle des téguments, une impotence considérable prédominant au niveau des membres inférieurs où existe une tuméfaction douloureuse engainant les régions diaphyso-épiphysaires des os longs. La gingivite est exceptionnelle aux premiers âges de la vie et ne se montre qu'au voisinage des dents existantes.

A côté de ces syndromes caractérisés, Weill et Mouriquand ont attiré l'attention sur des symptômes frustes accompagnés d'anémie et d'affaiblissement et qu'ils ont appelés « états préscorbutiques ».

Tous les auteurs qui ont observé attentivement ces troubles se sont trouvés d'accord pour les rapporter à une abstinence de l'aliment frais.

Ce syndrome scorbutique identique à lui-même dans ce qu'il a d'essentiel a été réalisé par l'expérimentation, en 1895 par Smith, en 1907 par Holst et

(1) Le lait fraîchement stérilisé ne paraît que peu ou pas nocif. Seuls les laits longtemps conservés après stérilisation et surtout les laits transformés industriellement, sont responsables de la plupart des accidents.

Frohlich qui purent le reproduire chez le cobaye par l'ingestion exclusive de grains de céréales, de leurs gruaux et de toutes sortes de pains. Parmi les auteurs qui l'ont étudié nous citerons Furst, Mc Collum et Pitz, Cohen et Mendel, Hess et Hunger, Givens et Cohen et, en France, Weill et Mouriquand, Paul Michel.

Les auteurs lyonnais sont arrivés à adopter pour l'étude du scorbut chez le cobaye un régime type consistant soit en orge complète broyée additionnée d'eau qui provoque le scorbut aigu avec inanition, soit le régime orge-foin qui provoque un scorbut aigu sans inanition, avec même une courbe ascendante du poids.

Le cobaye soumis au régime orge seule présente dès le début une chute de poids dû au défaut d'accoutumance. Au bout de quatre à cinq jours la courbe reste en plateau et l'animal présente le caractère d'une bonne santé. Cependant, si l'animal en l'expérience est une femelle pleine, l'avortement se produit vers le quinzième jour. Vers le vingt-deuxième jour en moyenne l'appétit décroît, l'animal se met en boule, son poil se hérissé, les jointures se tuméfient, deviennent douloureuses, des croûtes apparaissent au niveau du nez et de l'anus et l'état général périlite de plus en plus. Si on laisse la maladie évoluer le moindre palper fait pousser des cris à l'animal et peut provoquer une fracture portant sur l'extrémité des diaphyses. La mort survient vers le trentième jour au milieu d'une cachexie profonde. A noter que l'appétit ne devient déficient qu'à la période terminale.

A l'autopsie, les deux constatations capitales sont des hémorragies et la fragilité osseuse. Les hémorragies peuvent être viscérales (poumons) plus souvent intra-musculaires. Le tissu osseux est raréfié, fragile, les aréoles spongieuses de l'épiphyse sont transformées en un véritable lac rougeâtre ; la moelle osseuse est diffuente. Tel est le tableau clinique du scorbut aigu avec inanition. Avec le régime orge et foin, on obtient un scorbut aigu sans inanition ; les symptômes sont les mêmes, ainsi que l'évolution, mais l'état général est meilleur et le poids est en augmentation même encore au début de l'apparition des lésions.

A côté de ce syndrome aigu, Weill et Mouriquand au moyen de l'orge germé trois jours, Mouriquand et Paul Michel au moyen du régime orge + foin, + jus de citron stérilisé (5 à 10 cm³) ont pu provoquer un scorbut chronique n'apparaissant que vers le 80^e jour et sujet même, sans changement de régime, à des rémissions spontanées. Ils ont constaté que dans les formes véritablement chroniques la fragilité osseuse était portée au maximum.

La clinique et les conditions d'apparition de ces syndromes permettent d'identifier le scorbut humain et le scorbut expérimental. Les auteurs sont d'accord pour les considérer comme des syndromes dus à une carence, mais à une carence spéciale, car ce qui le produit chez les lapins et les cobayes ne les reproduit pas chez les oiseaux et les rats qui y sont réfractaires. Et c'est une substance liée intimement à l'état frais des aliments et appelée « substance antiscorbutique

ou facteur C » dont le manque serait responsable des troubles constatés.

Cette théorie pathogénique a été contestée. En 1916 Mc Collum et Pitz ont prétendu que le scorbut expérimental du cobaye était une maladie due à une auto-intoxication d'origine intestinale pouvant être prévenue par l'emploi de laxatifs et de lactose modificateurs de la flore intestinale. Cohen et Mendel, Hess et Hunger, Mouriquand et Paul Michel reprenant ces expériences n'ont vu ni les laxatifs ni le lactose enrayer les effets d'un régime scorbutigène. D'ailleurs la constipation est un syndrome plus banal à côté du scorbut ; et d'autre part celui-ci a pu être réalisé par Cohendy et Wollmann chez des cobayes en état de vie aseptique. Morgen et Beger, Glanzmann l'ont attribué à une intoxication acide de l'organisme ; mais les expériences de Funk, l'alcalinisation des régimes par Mouriquand et Paul Michel n'ont pas confirmé ces vues. Pitz a attribué le scorbut à un trouble du métabolisme du calcium, mais les résultats de ses expériences sont trop variables pour être retenus.

La seule pathogénie plausible du scorbut semble bien être celle qui le rapporte à une avitaminose ou mieux à une maladie par carence d'une substance minimale.

La substance hydrosoluble ne paraît pas devoir être mise en cause, car elle se trouve très répandue dans les graines de céréales dont nous connaissons l'action scorbutigène. La levure de bière, si riche en B, n'empêche pas le scorbut de se manifester (Cohen et Mendel). Il en est de même du liposoluble; les ali-

ments les plus riches en A (huile de foie de morue et beurre) n'ont pas la moindre action curative sur le scorbut du cobaye. La substance en cause est donc bien spéciale et faute de mieux nous en sommes réduits à l'appeler « substance antiscorbutique ».

Sa constitution chimique nous est complètement inconnue, plus même que celle des autres facteurs. Nous savons qu'elle est très répandue, qu'elle n'existe que dans les milieux dits « vivants ». Nous n'attachons pas à ce mot de sens métaphysique ; ce sont des milieux caractérisés par leur teneur élevée en eau et leur tendance à des transformations chimiques complexes. Ceci nous explique en partie l'instabilité de cette substance.

Ses sources nous sont connues par la valeur antiscorbutique des aliments. C'est surtout dans les végétaux qu'on le trouve, et parmi ceux-ci dans les fruits. Le jus d'orange et le jus de citron le contiennent à un degré de concentration très élevé ; 3 cm³ par jour de l'un ou de l'autre suffisent à protéger le cobaye d'après les auteurs Américains ; cette dose ne paraît pas suffisante pour des expériences prolongées (Mouriquand et Paul Michel). Le lime juice ne représente à l'état frais que le quart de la valeur du jus d'orange ou du citron. Parmi les autres fruits il faut signaler la framboise, la banane, la pomme. La tomate est très active et son action résisterait même à la stérilisation (Hess et Hunger). Viennent ensuite, par ordre de valeur décroissante les végétaux feuillus : choux, oseille, bourgeons de salade, dents-de-lion, les haricots frais crus, les oignons, les racines, les tubercules, la carotte et la pomme de terre.

Les céréales et les légumineuses qui à l'état complet renferment le facteur B sont à peu près dépourvues de facteur antiscorbutique.

Parmi les aliments tirés du règne animal citons la viande crue ou saignante, mais à un degré moindre que les végétaux. Le lait a été beaucoup étudié à ce point de vue. Il n'est antiscorbutique que donné en quantité assez élevée (Barlow 1894), Hess et Fisch 1914, Funk, Chick, Hume et Skelton ont observé qu'il fallait au moins 50 cm³ de lait frais pour protéger le cobaye. Le lait pasteurisé doit être absorbé en quantité plus grande encore, de même le lait bouilli. Le lait complètement stérilisé et conservé, perd tout pouvoir antiscorbutique. Hess prétend que le lait desséché ne perd pas tout ce pouvoir. Pour le lait il faut tenir compte du régime de la nourrice qui le donne; le lait de vache au printemps a un pouvoir antiscorbutique plus fort que le lait d'hiver.

En résumé les vrais antiscorbutiques sont les végétaux ; les aliments d'origine animale ne sont pratiquement antiscorbutiques que donnés en abondance.

Propriétés physico-chimiques. — La substance antiscorbutique paraît être très sensible aux divers agents physiques et chimiques. La chaleur a sur elle plus d'influence que sur les facteurs A et B. La stérilisation par une température de 120° pendant une heure et demie la détruit. Il est à remarquer cependant que le jus de citron stérilisé dans ces conditions ne perd pas tout pouvoir antiscorbutique, mais qu'il protège le cobaye contre les accidents aigus et ne laisse

apparaître que les troubles du scorbut chronique. D'ailleurs, la chaleur paraît agir différemment suivant les végétaux ; le chou résiste plus à la chaleur que son propre jus. En ce qui concerne le lait, l'intensité de la chaleur paraît moins nocive que sa prolongation. Le lait bouilli et le lait soxhlétisé chauffé au bain-marie et dont la température ne dépasse pas 98° sont exceptionnellement scorbutigènes. Le lait stérilisé industriel, le lait pasteurisé, à plusieurs reprises le lait homogénéisé qui a subi l'action de la chaleur et dont la constitution a été troublée mécaniquement sont nettement scorbutigènes. Il existe peu d'observations de scorbut dû au lait condensé ou à la poudre de lait.

D'une façon générale l'ébullition semble moins nocive que la stérilisation, en ce sens que les accidents apparaissent plus tardivement ; mais alors ils apparaissent au complet (Mouriquand). La stérilisation à l'abri de l'air, comme l'a prétendu Rossi, ne protège pas la substance antiscorbutique (Morel, Mouriquand et Thevenon). Quant à la dessiccation, Mouriquand et Michel ont montré qu'il existait un parallélisme étroit entre la perte de pouvoir antiscorbutique et le taux de perte d'eau de végétation. La germination des graines au contraire, principalement la pousse verte, fait apparaître la substance antiscorbutique. Les Anglais à Kut-el-Amara se protégèrent contre le scorbut en faisant germer des haricots. Cependant, l'apparition de la substance est indépendante de celle de la chlorophylle (Weill et Mouriquand, Mlle Péronnet).

La substance C paraît stabilisée et protégée par certains acides. C'est à cause des acides qu'ils contiennent que le citron, l'orange, la tomate conservent plus longtemps leur pouvoir antiscorbutique ; de même les végétaux cuits en milieu acide ne perdraient pas tout leur pouvoir. Inversement les alcalins, souvent ajoutés aux préparations alimentaires de l'enfance ont une action nocive indéniable (Hess).

Physiologie du facteur C. — Son rôle, s'il ne nous est pas connu intimement, du moins est-il éclairé par le pouvoir biologique des aliments qui le contiennent ; ce rôle dans le scorbut est indéniable.

Il faut 3 à 5 cc. par jour de jus de citron frais pour protéger le cobaye ; le jus de citron stérilisé perd les trois quarts de sa valeur : 40 cc. de jus de citron stérilisé ont le même pouvoir que 10 cc. de jus de citron frais. Les fruits acides, où le facteur est concentré, sont efficaces en quantité relativement faible, alors que pour avoir une efficacité égale les aliments où ce facteur est dilué doivent donner abondamment.

Dans l'administration de ce taux minimum indispensable, il faut tenir compte de la plus ou moins grande activité du métabolisme général de l'organisme en expérience. L'addition à un régime scorbutigène d'extrait thyroïdien, en activant la nutrition précipite l'apparition des accidents et les aggrave. L'huile de foie de morue, pour des raisons encore mal précisées, donne lieu à des troubles lorsque l'alimentation est par ailleurs déficiente (Mouriquand et P. Michel).

Les lésions osseuses et les hémorragies que l'on observe constamment chez les cobayes atteints de scorbut sont l'indice de l'action de la substance antiscorbutique dans la nutrition du squelette et peut-être des vaisseaux sanguins. Cette substance paraît aussi liée au fonctionnement des organes hématopoïétiques. Le scorbut expérimental du cobaye, comme la maladie de Barlow de l'enfant, s'accompagnent généralement d'anémie (Mouriquand et Bertoye).

Les faits tendent à faire penser que cette substance a plusieurs rôles, qu'elle n'est pas une, mais multiple.

Quel est, au point de vue qui nous intéresse surtout, le rôle du facteur antiscorbutique sur la croissance ? Il paraît tout à fait secondaire et n'est certainement pas comparable à celui des amino acides, des sels, ni des facteurs A et B.

Hess a constaté que le poids des animaux soumis à un régime scorbutigène était ou stationnaire, ou progressait normalement ; il a vu l'addition à ce régime d'un aliment antiscorbutique être suivi d'un gain considérable de poids, d'une véritable hypercroissance. Mais, comme il le fait lui-même remarquer, il faut tenir compte de la stimulation de l'appétit provoquée par l'apport d'un aliment frais. D'autre part, il citait l'exemple d'un enfant scorbutique dont la croissance était arrêtée ; son régime était déficient en calories et en facteur C. La correction seule du manque de calories suffit à stimuler la croissance.

Nous considérons que l'apparition relativement précoce au vingt-huitième jour des accidents du scorbut

aigu, ne permet pas en un laps de temps si court de tirer une conclusion de la courbe de croissance ; celle-ci ne peut être étudiée qu'au cours du scorbut chronique. Dans nos expériences personnelles, la courbe de poids des cobayes soumis à un régime scorbutigène, est sensiblement normale, mis à part la chute de poids du début due au défaut d'accoutumance et la chute de poids de la cachexie terminale. Nous reviendrons, dans la partie de ce travail consacrée à l'expérimentation, sur l'étude du facteur C dans ses rapports avec la croissance. Dès maintenant, nous pouvons dire que l'état physico-chimique de l'aliment (aliment frais, aliment vivant) que l'on peut identifier avec la substance antiscorbutique ne paraît agir sur la croissance qu'indirectement et par l'intermédiaire des modifications de l'état général dont son absence est responsable. Le C ne paraît pas être un facteur primitif de croissance, mais plutôt un facteur d'équilibre.

La Substance D.

Aux vitamines A, B et C, Funk et Dubin ont prétendu ajouter une vitamine D existant dans la levure en même temps que le B. Cette vitamine ne serait pas nécessaire au pigeon, mais elle serait indispensable à la croissance du rat, de certaines bactéries et de certains animaux (Emmet et Mc Kim). Mais Gay, Frankel et Schwartz ont tenté en vain de l'isoler. Ce

serait cette substance stimulante que Wildier aurait découverte dans la levure et qu'il a appelée « Bios ».

Pour Heaton il existerait une substance, entité chimique définie, activant les concentrations minimales de levure, et qu'on pourrait obtenir de beaucoup d'autres sources ; il serait possible de l'évaluer par les fermentations auxquelles elle donne lieu. Elle existerait à un taux à peu près équivalent dans les organes suivants du pigeon et du rat : cerveau, cervelet, foie, rein, cœur, muscles volontaires. Sa quantité dans chacun d'eux serait d'environ 80 % de sa quantité dans la levure sèche. Cette distribution contraste avec celle de la vitamine antinévrétique. Elle existe à peu près en même quantité dans les organes des pigeons rendus polynévritiques par un régime au riz décortiqué que dans ceux d'un pigeon normal. Sa quantité diminue dans les organes des rats soumis à un régime privé d'hydrosoluble, et quand la mort survient cette quantité n'atteint que la moitié de la normale. Pour ces raisons, cette substance serait différente de la vitamine antinévrétique.

La privation de la vitamine hydrosoluble chez le rat a entraîné une double déficience : en premier lieu, une déficience de vitamine B et, en deuxième lieu, une déficience en vitamine activant la levure.

EXPÉRIMENTATION

Après avoir exposé les notions biochimiques indispensables à l'intelligence des troubles de croissance par carence alimentaire, nous abordons l'étude de nos expériences faites dans le laboratoire du Professeur Mouriquand, avec la collaboration du Docteur Michel. Elles ne sont pas une simple et stricte application des notions biochimiques ci-dessus exposées. Par ces expérimentations, nous n'avons pas cherché à contrôler, à confirmer ou à préciser le rôle des facteurs minimaux dans la croissance ; mais transportant le problème sur un terrain uniquement pratique, nous avons étudié le retentissement que pouvaient avoir sur la croissance des régimes déficients, tels qu'ils peuvent se présenter à l'observation d'un praticien.

Les raisons qui nous ont fait envisager la question sous cet angle ne sont pas seulement des difficultés techniques que la détresse des laboratoires français suffirait à expliquer ; le but que nous nous sommes proposés était de faire œuvre de cliniciens expérimentateurs. Dans les services hospitaliers de médecine infantile les arrêts de croissance sont d'observation relativement fréquente. La plupart s'expliquent

autrement que par une alimentation défectueuse. Certains cas, cependant, semblent pouvoir être imputés dans une certaine mesure à des déficiences alimentaires ; ce dernier facteur étiologique, s'il n'est qu'exceptionnellement suffisant à expliquer les troubles observés, ne doit en aucun cas être négligé. Nous avons eu souci dans la composition de nos régimes d'expérience de nous rapprocher le plus possible des régimes carencés le plus souvent incriminés dans la pratique ; nous avons voulu transporter la clinique dans le laboratoire.

Nos expériences portent sur des cobayes et des poussins. Avec les premiers nous avons étudié l'influence que pouvaient avoir sur la croissance, la variété et la monotonie alimentaires d'une part, et la présence ou l'absence du facteur C dans les régimes d'autre part.

Avec les poussins, nous avons étudié l'influence sur la croissance :

- D'une alimentation complète et variée,
- d'une alimentation complète et monotone,
- d'une alimentation exclusive,
- d'une alimentation exclusive et carencée (décortication),
- d'une alimentation exclusive et stérilisée.

Et l'influence de la présence ou de l'absence de l'aliment frais dans ces divers régimes.

Nous exposerons d'abord les expériences faites sur les poussins.

Poussins.

Nous avons employé des poussins de même race et de même couvée. Ils vivaient dans des cages métalliques, au grand air, par groupes de deux. Chaque jour leur ration pesée leur était donnée, la nourriture laissée recueillie et pesée, le nettoyage de leur cage assuré. Comme aliments grossiers, nous leur donnions du buvard et du sable. Ils buvaient de l'eau ordinaire.

Nous n'avons mesuré que la croissance pondérale ; tous les deux jours les animaux étaient examinés et pesés.

GROUPE I. — Alimentation complète et variée. — Poussins 1 et 2.

Ce groupe était celui des témoins ; nous n'avons eu que des témoins en cage. Les animaux en liberté croissent mieux ; le libre jeu de leurs mouvements, une nourriture variée, limitée par le seul instinct, sont des conditions idéales, mais qui ne permettent plus de les comparer à des animaux en cage. Nous avons voulu des conditions d'expérience identiques pour tous les groupes, la composition seule du régime devant varier.

Régime. — Chacun des poussins recevait par jour 30 gr. d'une alimentation complète et variée, comprenant des graines diverses, du son, du pain, du riz

et 5 gr. d'herbe d'orge fraîche. La ration, et ceci a été fait simultanément pour tous les poussins en expérience, a été élevée progressivement à mesure que croissaient avec le développement de son organisme les besoins du sujet considéré. L'expérience a été interrompue au 112^e jour.

Poussin 1. — Poids initial : 200 gr., poids terminal : 730 gr. Pas d'incident pendant la durée de l'expérience ; gain moyen par jour : 4 gr. 73. Poids moyen de nourriture consommée par jour : 46 gr. 05. Coefficient d'utilisation : 10,17 %.

Poussin 2. — Poids initial : 270 gr., poids terminal : 890 gr. Pas d'incident ; sujet normal à la fin de l'expérience ; gain moyen par jour : 5 gr. 53. Poids moyen de nourriture consommée par jour, 46 gr. 5. Coefficient d'utilisation, 11,89 %.

GROUPE II. — Alimentation complète monotone.

Ce groupe comprend deux lots, Le premier lot (poussins 3 et 4) avait comme régime 30 gr. d'une ration constituée par un mélange à parties égales d'orge, de blé, de maïs. Le deuxième lot (poussins 4 et 5) avait le même régime plus 5 gr. d'herbe d'orge par sujet.

PREMIER LOT. — Poussins 3 et 4 (régime sans herbe).

Poussin 3. — Poids initial, 250 gr. Poids au 106^e jour, 610 gr. A partir de ce moment, l'animal présente une diarrhée jaunâtre, un aspect en boule sans paralysie, une anorexie absolue et meurt au 111^e jour. Autopsie négative. L'animal n'avait rien présenté d'anor-

mal avant le 106^e jour. Si l'on ne tient pas compte des accidents terminaux, qui paraissent fortuits, on constate, pour cet animal, au 106^e jour : un gain moyen de 3 gr. par jour ; un poids moyen de nourriture consommée par jour, 36 gr., 82. Coefficient d'utilisation : 9,20 %.

Le *poussin* 4 a présenté, dès la mise en expérience, une diminution de l'appétit et est mort au neuvième jour, de cause inconnue. Autopsie négative.

Ces premiers résultats montrent une différence nette entre la croissance des témoins et la croissance des animaux soumis à une alimentation complète, mais monotone. Avec cette dernière, l'appétit est moins vif et la croissance ralentie.

DEUXIÈME LOT. — Poussins 5 et 6. — Même régime que le lot précédent, plus 5 gr. d'herbe d'orge fraîche.

Poussin 5. — Poids initial : 545 gr. Poids au 98^e jour, 540 gr. Jusqu'alors sans incident. A partir de ce moment, amaigrissement progressif, sans cause reconnue. Au 110^e jour, poids, 500 gr. ; interruption de l'expérience. Calculé sur 112 jours, le bilan est le suivant : Gain moyen par jour, 1 gr. 38 ; nourriture consommée par jour, 39 gr. 45 ; coefficient d'utilisation, 3,49 %.

Poussin 6. — Poids initial : 170 gr. Bon appétit, ne présente rien d'anormal jusqu'au 33^e jour. Pèse, à cette date, 200 gr. On note de la pâleur, de la lenteur des mouvements, sans paralysie. Mort au 36^e jour. Poids 175 gr. Autopsie négative.

Si l'on ne tient pas compte du poussin 6, mort prématurément, le poussin 5 montre que l'addition de 5 gr. d'herbe d'orge au régime, malgré tous les éléments qu'elle apportait, n'a pas amélioré la croissance. Nous ne faisons que signaler ce fait, nous réservant d'y revenir, lorsque nous essayerons d'interpréter les résultats.

GROUPE III. — Alimentation exclusive.

Le rôle de l'exclusivité alimentaire présente dans les troubles de carence une importance qui nous a paru justifier l'emploi d'un plus grand nombre de sujets. Nous avons fait quatre lots de poussins.

PREMIER LOT. — Comprenant les poussins 7 et 8, soumis à un régime composé exclusivement d'orge complète crue, 30 gr.

DEUXIÈME LOT. — Comprenant les poussins 9 et 10 qui, plus âgés, reçoivent dès le début de l'expérience 50 gr. par jour et par sujet d'orge complète crue.

TROISIÈME LOT. — Poussins 11 et 12 reçoivent 50 gr. par jour et par sujet de maïs complet cru.

QUATRIÈME LOT. — Comprend les poussins 13 et 14 qui, mis en expérience au même âge et à la même date que les poussins 7 et 8, reçoivent 30 gr. d'orge complète crue, plus 5 gr. d'herbe d'orge par sujet, et sont destinés à montrer l'influence de l'aliment frais.

Poussin 7. — Poids initial : 245 gr. Dès les premiers jours, il manque d'appétit, le poids baisse ; l'animal ne recouvre son poids initial qu'au 23^e jour et croît régulièrement jusqu'au 110^e jour, où il pèse 495 gr. Au 70^e jour, on note un état général médiocre, un plumage déficient ; l'appétit est cependant conservé ; la marche, normale ; le vol peu soutenu. Cet état demeure stationnaire jusqu'au 110^e jour. Le 112^e jour au matin, l'animal est trouvé agonisant, renversé sur le côté, sans mouvement ; il meurt dans la journée. Autopsie 24 heures parès la mort. Poids : 455 gr. Rien à l'intestin ni aux poumons. Le gésier est gros et très résistant. Le foie, foncé, présente à la coupe un aspect glacé ; le cœur est ramolli et présente un aspect givré, comme si on l'avait roulé dans du sucre en poudre.

Si on établit le bilan sur le laps de temps écoulé du début de l'expérience au 110^e jour, on a : Gain moyen par jour, 2 gr. 27 ; nourriture consommée par jour, 40 gr. ; coefficient d'utilisation, 5 gr. 57 %.

Poussin 8. — Son observation est identique. Poids initial : 175 gr. ; poids au 112^e jour, 455 gr. Rien à noter pendant la durée de l'expérience. Gain moyen par jour, 2 gr. 50 ; nourriture consommée par jour, 40 gr. 67 ; coefficient d'utilisation, 6,17 %.

A partir de cette date, le poussin 8 est soumis à un régime comprenant 50 gr. d'un mélange à parties égales d'orge, de blé, de maïs cru, ration portée à 80 gr. au 20^e jour. Poids au début de ce nouveau régime : 455 gr. Poids au 50^e jour : 660 gr. On interrompt cette seconde phase de l'expérience, l'animal est vigoureux. Pendant cette deuxième phase, on a, comme

bilan : Gain quotidien, 4 gr. 10 ; nourriture consommée par jour, 63 gr 46 ; coefficient d'utilisation, 6,46 %.

Pendant le temps où les animaux de ce lot ont été soumis à une alimentation exclusive, leur croissance a été bien inférieure à celle de témoins du groupe I et à celle des animaux soumis à une alimentation complète (Groupe II). Une alimentation exclusive n'est donc pas suffisante. Une seule sorte de graine ne fournit pas tous les éléments nécessaires. Au contraire, la variété alimentaire, même relative, comme le mélange de trois sortes de graines a suffi à donner au poussin 8 un élan de croissance.

DEUXIÈME LOT. — Poussins 9 et 10. Ils ont été mis en expérience à un âge plus avancé, mais ils avaient le même régime que le lot précédent (50 gr. par jour d'orge complète crue, qui fut portée à 80 gr. au 5^e jour et à 100 gr. au 9^e jour).

Poussin 9. — Poids initial : 980 gr. L'animal croît jusqu'au 48^e jour ; à cette date, il pèse 1.100 gr. Calculé pendant ce laps de temps, le gain moyen de poids par jour a été de 2 gr. 29 ; la nourriture consommée par jour, 72 gr. ; le coefficient d'utilisation, 3,18 %. A partir de ce moment, l'état de l'animal décline, son poids baisse. Au 51^e jour, l'animal devient somnolent, ses mouvements incertains. Mort au 63^e jour, sans phénomènes nouveaux. Poids à cette date : 860 gr. Autopsie négative.

Poussin 10. — Même régime que le précédent. Poids initial : 710 gr.. Poids au 56^e jour (fin de l'expérience), 860 gr. N'a rien présenté d'anormal pendant toute la

durée de l'expérience. Gain de poids moyen par jour, 2 gr. 67 ; nourriture consommée par jour, 73 gr. 71 ; coefficient d'utilisation, 3,63 %.

Le résultat fourni par ce lot se trouve inférieur à celui du lot 7 et 8, soumis au même régime exclusif.

TROISIÈME LOT. — Poussins 11 et 12. Leur alimentation est fournie exclusivement par du maïs complet cru (50 gr par jour au début ; 80 gr, le 5^e jour ; 100 gr., le 8^e jour).

Poussin 11. — Poids initial : 790 gr. Poids terminal au 56^e jour : 815 gr. Gain moyen par jour, 0 gr. 44 ; nourriture consommée par jour, 72 gr 94 ; coefficient d'utilisation, 0,60 %. Au 56^e jour, l'animal est d'aspect presque normal.

Poussin 12. — Poids initial : 990 gr. Poids au 56^e jour : 1.075 gr. Au 56^e jour, interruption de l'expérience ; sujet d'aspect normal. Gain moyen par jour, 1 gr. 51 ; nourriture consommée par jour, 74 gr. 01 ; coefficient d'utilisation, 2,04 %.

La croissance du poussin 12, supérieure à celle de son collègue 11, est cependant bien inférieure à celle des groupes précédemment étudiés. Ce ralentissement de croissance illustre l'insuffisance d'une alimentation exclusive, insuffisance plus marquée pour le maïs que pour l'orge ; le maïs, en effet, qui partage les déficiences des autres graines, manque plus qu'elles d'amino-acides essentiels.

QUATRIÈME LOT. — Poussins 13 et 14. Même régime que le lot 7 et 8, avec, en plus, 5 gr. d'herbe d'orge.

Poussin 13. — Poids initial : 320 gr. Poids au 104^e jour : 710 gr. Pas d'incident. Gain moyen par jour : 3 gr. 75 ; nourriture consommée par jour, 40 gr. 55 ; coefficient d'utilisation, 9,24 %.

Poussin 14. — Poids initial : 205 gr. Poids au 40^e jour : 270 gr. Mort sans aucun trouble nerveux. Autopsie négative ; mort inexpliquée.

A ne tenir compte que de la croissance du poussin 13, elle est légèrement meilleure que celle des poussins correspondants 7 et 8, qui n'avaient pas d'herbe d'orge.

GROUPE IV. — Alimentation monotone et carencée.

Nous étudions l'influence d'un régime constitué uniquement par du riz décortiqué, alimentation doublement carencée et par son exclusivité et par la décoration de la graine employée. Deux lots ont été mis en expérience : un lot sans herbe d'orge ; un autre avec herbe d'orge.

PREMIER LOT. — Poussins 15 et 16. Régime : 30 gr. de riz décortiqué.

Poussin 15. — Poids initial : 270 gr. L'animal meurt au 35^e jour ; son poids est de 200 gr. Donc, le poids n'a cessé de choir pendant toute l'expérience. Au 21^e jour, l'animal qui présentait de l'anorexie et laissait les deux tiers de sa nourriture, reçoit 20 gr. de sa ration par gavage. Au 30^e jour, aspect ébouriffé ; au 35^e jour, mort sans phénomène nouveau. Autopsie 12 heures après la mort. Le gésier est rempli de sable ; le

cœur est extrêmement pâle, flasque et mou. Pas d'œdème ; rien à signaler à l'examen macroscopique des nerfs périphériques.

Poussin 16. — Poids initial : 300 gr. Dès le 12^e jour de l'expérience, on note une torsion du cou à droite, avec latéropulsion. La marche est difficile. Rétention alimentaire dans le jabot. On donne par gavage 1 gr. de son mouillé, et 10 grains de maïs complet. Le troisième jour, état identique. Le quatrième jour et le cinquième jour, on donne 15 grains de maïs. L'état de l'animal s'améliore ; il prend par jour 30 gr. de maïs et 10 grains d'herbe d'orge sans gavage. Le 12^e jour, il va bien ; le 14^e jour et les jours suivants il reçoit 30 gr. de riz décortiqué, dont 15 par gavage. Son état demeure normal jusqu'au 30^e jour. On note cependant une anorexie progressive. Le 35^e jour l'animal se met en boule, son plumage se hérisse, ses mouvements sont lents. Mort le 37^e jour. Poids : 230 gr. A l'autopsie, aucune altération macroscopique des organes. Le poids qui était stationnaire jusqu'au 30^e jour a brusquement diminué à partir de cette date.

Ce groupe montre qu'une amélioration exclusive et carencée (décortication) est nettement insuffisante, non seulement pour la croissance, mais même pour l'entretien. La précocité des accidents ne permet pas l'étude de la courbe de croissance.

DEUXIÈME LOT. — Poussins 17 et 18. Même régime que le lot précédent, plus 5 gr. d'herbe d'orge.

Poussin 17. — Poids initial : 190 gr. Le poids n'a cessé de décroître jusqu'au 27^e jour, où l'animal est

mort accidentellement. Poids terminal : 143 gr. Autopsie immédiate : Rien à signaler.

Poussin 18. — Poids initial : 390 gr. Poids au 112^e jour : 305 gr. Ration portée à 40 gr., le 45^e jour ; à 50 gr., le 55^e jour ; à 60 gr., le 70^e jour ; à 75 gr., le 85^e jour. L'animal n'a rien présenté d'anormal durant tout le temps de l'expérience, si ce n'est de l'anorexie ayant nécessité à plusieurs reprises le gavage, et un état général qui est toujours resté médiocre. Le bilan calculé sur 112 jours montre que l'animal a perdu en moyenne 0 gr. 76 par jour, bien qu'il ait consommé en moyenne 24 gr. 26 de nourriture par jour.

A partir du 112^e jour, on change radicalement le régime ; l'animal reçoit 75 gr. de riz complet, plus 5 gr. d'herbe d'orge. Il meurt cinq jours après, d'obstruction intestinale vérifiée à l'autopsie. L'addition de 5 grammes d'herbe d'orge n'a pas amélioré la courbe de croissance ; peut-être est-ce cependant cet apport d'aliment frais qui a permis au poussin 18 de vivre jusqu'au 112^e jour, malgré son mauvais état général.

GROUPE V. — Alimentation exclusive et stérilisée. Poussins 19 et 20.

Régime : 30 gr. d'orge complète stérilisée à 120°, pendant 1 h. 30. La ration est portée à 50 gr. par jour le 50^e jour, à 60 gr. le 70^e jour, à 75 gr. le 85^e jour.

Poussin 19. — Poids initial : 315 gr. Poids au 104^e jour : 580. Le poids décline ensuite jusqu'au 113^e jour où l'animal meurt. Pendant l'expérience, on ne note rien de particulier, si ce n'est l'état général médiocre ; à partir du 107^e jour, l'animal devient somnolent et

faible sur ses pattes. Au 112^e jour, on remarque que les yeux du poussin sont recouverts d'une membrane blanchâtre épaisse et adhérente, de nature non diphthéritique.

La croissance pondérale, calculée jusqu'au 104^e jour, indique : Gain moyen par jour, 2 gr. 54 ; nourriture consommée par jour, 41 gr. 77 ; coefficient d'utilisation, 6,08 %. Calculée sur les 112 jours, la croissance indique : Gain moyen par jour, 1 gr. 74 ; nourriture consommée par jour, 43 gr. 01 ; coefficient d'utilisation, 4,04 %.

Poussin 20. — Poids initial : 210 gr. Poids au 112^e jour : 390 gr. Rien à noter pendant l'expérience, si ce n'est la déficience accentuée et généralisée du plumage et une crête excessivement atrophiée. Gain moyen par jour : 1 gr. 60 ; nourriture consommée, 43 gr. 35 ; coefficient d'utilisation, 3 gr 69 %. A partir de cette date, l'animal reçoit 50 gr. d'un mélange à parties égales de blé, d'orge et de maïs crus. Poids au 112^e jour : 390 gr. Poids au 162^e jour : 480 gr. L'expérience est interrompue, le calcul de la croissance pondérale pendant cette deuxième période, montre un gain moyen par jour de 1 gr. 80 ; nourriture consommée par jour, 60 gr. ; coefficient d'utilisation, 3 %.

L'étude des résultats fournis par ce cinquième groupe tend à montrer que la stérilisation est moins nocive que la décortication, et qu'elle ne constitue qu'un facteur secondaire de carence. La courbe de croissance est en effet supérieure à celle obtenue avec le riz décortiqué (alimentation exclusive et carencée).

L'amélioration du régime au 110^e jour n'a pas été suivie d'une amélioration parallèle de l'accroissement pondéral. Peut-être faut-il incriminer l'état d'un organisme soumis, depuis près de 4 mois, à un régime carencé.

Le DEUXIÈME LOT comprenait les poussins 21 et 22. Régime orge complète et stérilisée plus 5 gr. d'herbe d'orge.

Poussin 21. — Poids initial: 375 gr. Poids au 112^e jour: 725 gr. Rien à noter pendant la durée de l'expérience. Le calcul de la croissance pondérale montre un gain moyen par jour de 3 gr. 12. Nourriture consommée par jour: 44 gr. 95. Coefficient d'utilisation, 6,94 %.

Poussin 22. — Poids initial: 220 gr. Poids au 112^e jour: 460 gr. Rien à signaler pendant l'expérience. Gain moyen par jour: 2 gr. 14. Nourriture consommée par jour: 42 gr. 90. Coefficient d'utilisation: 4,98 %.

La comparaison de la croissance des poussins 21 et 22 avec celle du poussin 19 (calculée jusqu'au 104^e jour), ne montre pas une meilleure croissance pour le lot recevant de l'herbe. Mais, il est à noter que le poussin 19 est mort au 112^e jour. Quant à la croissance du poussin 20, qui ne recevait pas d'herbe, elle est nettement inférieure à celle des poussins 21 et 22.

Nous retraçons dans les graphiques ci-joints (figureNs 1 et 2), les courbes respectives des différents groupes étudiés.

En résumé, la courbe de croissance des témoins peut être considérée comme normale, si l'on tient compte des conditions défavorables de la claustration.

Avec l'alimentation monotone (3 espèces de grains) la courbe est moins satisfaisante.

Avec l'alimentation exclusive, limitée à une seule graine, la courbe est nettement inférieure; et ce résultat est plus accusé avec le maïs qu'avec l'orge.

Si, à l'exclusivité alimentaire s'ajoute un facteur de carence tel que la décortication, les animaux dépérissent rapidement et des troubles graves apparaissent vers le 35^e jour.

La stérilisation jointe à l'exclusivité alimentaire ne paraît pas être aussi nocive que la décortication; dans nos expériences les résultats avec l'orge complète crue sont à peine supérieurs à ceux obtenus avec l'orge complète et stérilisée.

Dans aucun cas, l'apport de l'aliment, sous forme de 5 gr. d'herbe d'orge, n'a amélioré nettement la croissance.

Peut-on interpréter ces résultats ?

Les notions biochimiques que nous avons exposées nous permettent de comprendre, dans une certaine mesure, la nature des déficiences des régimes employés. Un régime monotone entraîne, il est vrai, une diminution de l'appétit mais insuffisante à expliquer seule les différences constatées dans les courbes de poids. Les graines, nous l'avons vu, sont déficientes non seulement en amino-acides, mais aussi en A, C et en sels.

Figure 1

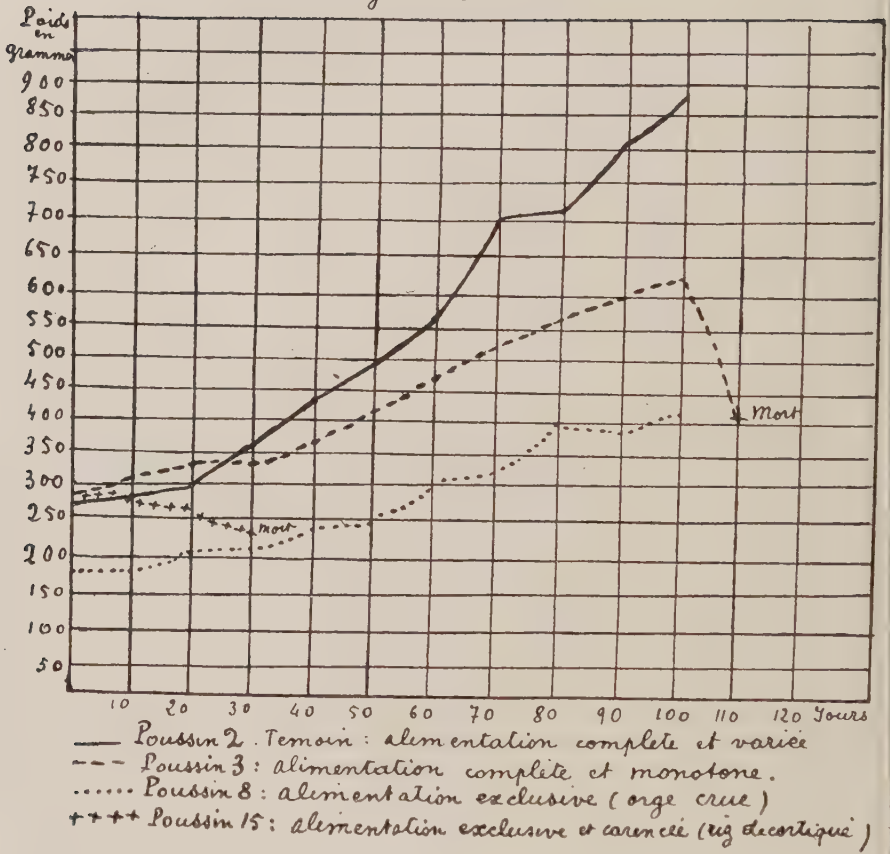
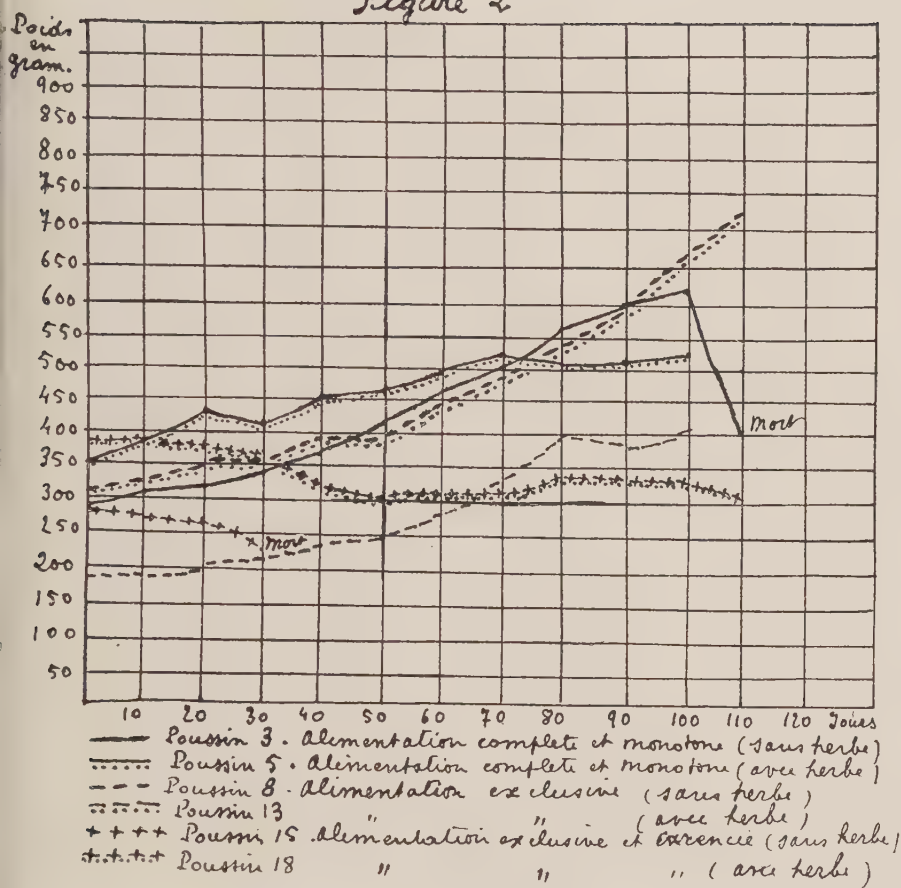


Figure 2



Le mélange de graines ayant une valeur nutritive à peu près équivalente et les mêmes déficiences, ne peut pas corriger ces mêmes déficiences. La monotonie alimentaire est donc un facteur de carence.

Dans l'exclusivité alimentaire, ces déficiences de céréales se font sentir dans toute leur pureté; et les troubles sont d'autant plus marqués que la déficience porte sur les éléments plus importants; c'est le cas du maïs, qui manque de lysine, de tryptophane, n'a que très peu de cystine, d'arginine et manque aussi de C et de sels.

Les troubles apparus avec l'alimentation exclusive au riz décortiqué, s'expliquent par ce que l'on sait de la pathogénie du bérubéri expérimental.

L'apport de 5 gr. d'herbe d'orge ne paraît pas avoir eu d'influence sur la croissance. L'herbe apporte du A, du C, des protéines et des sels. Mais elle manque de B, et ses amino-acides sont insuffisants; elle ne saurait donc, à elle seule, corriger un régime déficient.

Cobayes.

Dans nos expériences sur les cobayes, nous avons cherché à confirmer l'influence que pouvaient avoir sur la croissance la variété alimentaire et la présence ou l'absence du facteur antiscorbutique.

Nous avons choisi le cobaye parce que sa sensibilité particulière à la carence du facteur C constitue un moyen d'étude de premier ordre pour apprécier le rôle de ce facteur. De plus, les très nombreux cas de scorbut provoqués dans le laboratoire du Professeur Mouriquand nous ont familiarisé avec les manifestations de ce syndrome dont l'évolution clinique a pu ainsi nous servir de base. Mouriquand et Paul Michel ont réalisé avec le régime : orge + foin + jus de citron stérilisé, un scorbut chronique n'apparaissant que tardivement vers le 80^e jour et sujet à des rémissions spontanées. Ce syndrome, à cause de son évolution lente et de sa compatibilité avec un état général relativement bon, permet d'étudier divers problèmes touchant l'action de la substance antiscorbutique sur les phénomènes nutritifs à longue échéance, et particulièrement les phénomènes de croissance pondérale et staturale.

Pour mesurer l'accroissement de nos animaux, nous sommes servi de la balance et du compas métrique. La croissance pondérale, suivie par des pesées faites tous les deux jours, est la seule que nous puis-

sions retenir. Nous avons essayé d'apprécier la croissance staturale en mesurant la longueur du tibia gauche, de l'avant-bras gauche, la longueur totale et la circonférence axillaire. Mais ici, à part une supériorité évidente pour les sujets nourris au chenil, nos résultats ne sont pas assez nets pour que nous puissions en tenir rigoureusement compte.

Influence de la variété alimentaire.

Pour étudier l'influence que pouvait avoir sur les phénomènes de croissance la variété alimentaire, quatre groupes de cobayes ont été mis simultanément à l'expérience.

Groupe 1 : Chenil libre; alimentation complète, variée, à volonté.

Groupe 2 : Chenil restreint, alimentation complète et variée, mais égale en poids à la ration sèche des sujets suivants :

Groupe 3 : Alimentation complète et monotone; orge + foin + jus de citron cru.

Groupe 4 : Alimentation complète et monotone: riz complet cru + foin + jus de citron cru.

GROUPE I. — Régime du chenil libre; alimentation complète, variée et d'abondance illimitée: graines, végétaux feuillus, choux, raves, croûtes de pain, son, etc.

Cobaye 1. — Poids initial: 275 gr. Poids au 126° jour: 710 gr. Gain de poids total: 435 gr. Gain quotidien: 3,50. Rien à signaler dans le cours de l'expérience.

Cobaye 2. — Femelle. Poids initial: 315 gr. Poids au 126° jour: 975 gr. Gain de poids total: 660 gr. Gain quotidien: 5,25. A noter qu'au 133° jour, la femelle a mis bas 3 petits, pesant respectivement 75, 95 et 85 gr. A l'interruption de l'expérience, l'animal et ses petits sont normaux.

Cobaye 3. — Femelle. Poids initial: 245 gr. Poids au 126° jour: 750 gr. Gain de poids total: 505 gr. Gain quotidien: 4,80. A noter qu'au 60° jour, elle met bas 2 petits, pesant ensemble 170 gr. et, au 141° jour, 3 nouveaux petits pesant chacun 80 gr.

GROUPE II. — Régime du chenil restreint: Son, avoine, foin, végétaux divers, en poids égal à celui de la ration sèche des autres sujets, soit 40 gr. à la mise en expérience.

Cobaye 4. — Poids initial: 290 gr. Poids au 164° jour: 690 gr. Gain total: 400 gr. Gain quotidien: 2,45. Au 113° jour, l'animal a mis bas 4 petits, pesant ensemble 260 gr. A la fin de l'expérience, l'animal commence une deuxième gestation.

Cobaye 5. — Poids initial: 360 gr. Poids terminal: 665 gr. Gain total: 305 gr. Gain quotidien: 1,80. Sujet entièrement normal à la fin de l'expérience.

Cobaye 6. — Poids initial: 175 gr. Poids terminal au 164^e jour: 660 gr. Gain total: 485 gr. Gain quotidien: 2,80. Au 143^e jour, naissance de 2 petits pesant chacun 85 gr. et qui se développent bien. A la fin de l'expérience, l'animal commence une deuxième gestation.

GROUPE III. — Alimentation complète et monotone: orge crue, 20 gr.; foin cru, 10 gr.; jus de citron cru, 10 gr. La ration d'orge est portée à 30 gr. au 31^e jour.

Cobaye 7. — Poids initial: 270 gr. Poids au 160^e jour: 600 gr. Gain total: 330 gr. Gain quotidien: 2,06. Sujet brillant à la fin de l'expérience.

Cobaye 8. — Poids initial: 220 gr. Poids au 160^e jour: 565 gr. Gain total: 345 gr. Gain quotidien: 2,15. Au 136^e jour, naissent 2 petits, dont l'un pèse 85 gr. et l'autre ne pèse que 50 gr.; celui-ci meurt 10 jours après, alors que le premier se développe normalement.

Cobaye 9. — Poids initial : 350 gr. Poids au 160^e jour : 540 gr. Gain total : 180 gr. Gain quotidien : 1,12. Au 143^e jour, naissance de 3 petits pesant ensemble 195 gr. La mère et les petits sont dans un état brillant à la fin de l'expérience.

GROUPE IV. — Alimentation complète et monotone : riz complet cru : 20 gr.; foin cru : 10 gr.; jus de citron cru : 10 gr. Au 31^e jour : la ration est portée à 30 gr. par jour.

Cobaye 10. — Poids initial : 370 gr. Poids au 160^e jour : 560 gr. Gain total : 190 gr. Gain quotidien : 1,15. Sujet sacrifié par le chloroforme. Autopsie immédiate négative.

Cobaye 11. — Poids initial : 155 gr. Poids au 160^e jour : 550 gr. Gain total : 395 gr. Gain quotidien : 2,46. Sujet sacrifié au chloroforme. Pas de lésion osseuse, légère hémorragie intra-musculaire.

Cobaye 12. — Poids initial : 295 gr. Poids au 160^e jour : 480 gr. Gain total : 185 gr. Gain quotidien : 1,15. A l'interruption de l'expérience, l'état de l'animal est médiocre ; cette femelle n'a pas été fécondée.

En résumé, le gain moyen par jour a été, pour le groupe I (régime du chenil libre), de 4 gr. 51 ; pour le groupe II (régime du chenil restreint), de 2 gr. 35 ; pour les groupes II et IV, ayant une alimentation complète et monotone, respectivement de 1 gr. 77 et 1 gr. 59.

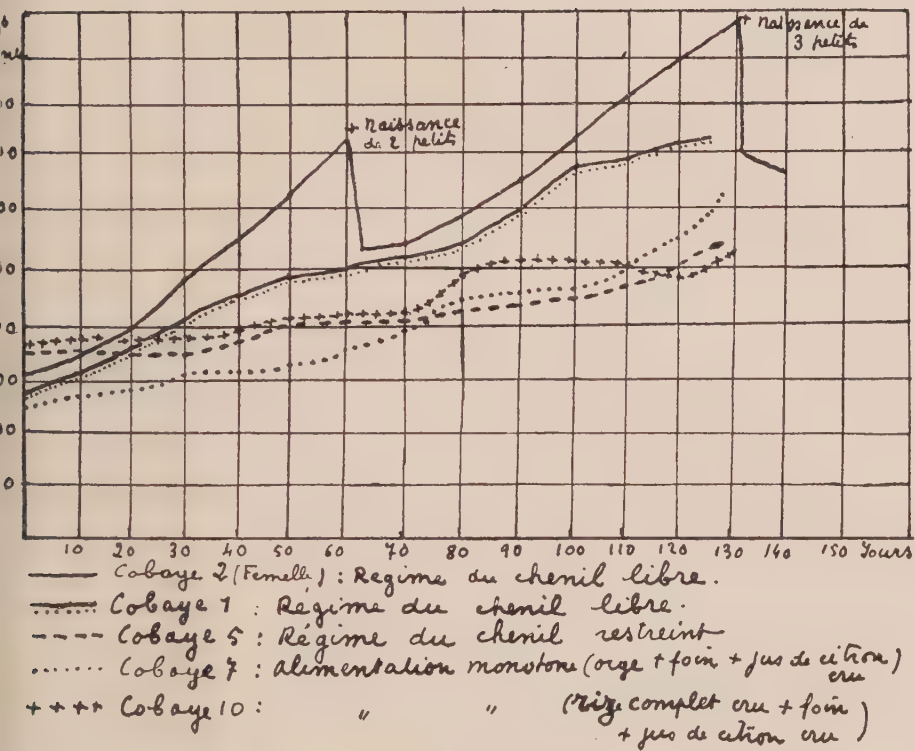
La nourriture consommée par jour évaluée d'après la quantité laissée, a été sensiblement la même pour les groupes II, III et IV. Celle du groupe I ne pouvait être évaluée, et de ce fait, la courbe de croissance de ce groupe ne peut être rigoureusement comparée à celle des trois autres groupes.

Ces résultats marquent une différence nette en faveur du groupe I, au régime du chenil libre. La courbe de croissance du groupe II au chenil restreint est moins rapide, quoique encore satisfaisante. Celle des groupes III et IV, soumis à une alimentation monotone, est nettement insuffisante.

De plus, les femelles des groupes I et II ont donné naissance à des petits qu'elles ont élevés normalement, et plusieurs commençaient une deuxième gestation quand l'expérience a été interrompue. Dans le groupe III, une femelle a donné naissance à un petit normal et à un petit atrophique. Une femelle du même groupe a mis bas trois petits normaux. La femelle du groupe IV n'avait pas été fécondée.

Ces résultats concordent avec ceux que nous avons observés chez les poussins. La variété dans la ration assure une croissance meilleure, des reproductions répétées à intervalles normaux, l'allaitement satisfaisant des nourrissons ; elle paraît être la plus sûre garantie d'une alimentation qualitativement complète (voir la figure 3).

Figure 3



Croissance et Substance antiscorbutique.

Chez le cobaye, l'absence de substance antiscorbutique dans le régime entraîne des troubles dont la précocité d'apparition ne permet pas de juger du rôle de ce facteur dans les phénomènes de croissance. Il était donc indispensable de ne pas priver le cobaye de cette substance qui lui est si nécessaire, et cependant d'atténuer, sans le détruire complètement, le pouvoir de celle-ci, afin d'étudier son action sur les phénomènes nutritifs à longue échéance, Mouriquand et Paul Michel ont résolu le problème en provoquant chez le cobaye, au moyen du régime : orge + foin + jus de citron stérilisé, un scorbut qui, par son évolution et ses symptômes, se rapproche plus que le scorbut aigu du scorbut observé chez l'homme.

Nous avons choisi des jeunes cobayes de même âge et de même poids ; nous leur avons donné une alimentation équivalente, exactement dosée à laquelle nous avons adjoint, soit du jus de citron cru antiscorbutique, soit du jus de citron partiellement privé de ce pouvoir par une stérilisation de 1 h. 30 à 120°. La nourriture laissée était recueillie et pesée chaque jour.

Pour juger de la valeur de la substance anti-scorbutique dans les phénomènes de croissance nous comparerons les résultats obtenus dans les deux groupes suivants :

LE GROUPE III, comprenant les cobayes 7, 8 et 9, dont l'accroissement pondéral nous est déjà connu et qui avait comme régime : orge : 30 gr.; foin cru : 10 gr.; jus de citron cru : 10 gr.

Et le GROUPE V, comprenant les cobayes 13, 14, 15 et 16, qui avait le régime : orge : 30 gr.; foin cru : 10 gr.; jus de citron stérilisé : 10 gr. La ration d'orge a été portée à 30 gr. le 31^e jour.

Cobaye 13. — Poids initial : 165 gr. Poids au 160^e jour : 600 gr. Gain total : 435 gr. Gain quotidien : 2,70. Au 82^e jour, on note une sensibilité vive des genoux ; au 112^e jour, cette sensibilité est généralisée à tout le squelette. Au 161^e jour, mêmes symptômes douloureux, sans tuméfaction des épiphyses ; l'état général demeure assez bon. Le sujet est sacrifié ; à l'autopsie on constate les lésions macroscopiques d'un scorbut ostéo-hémorragique **moyen**.

Cobaye 14. — Poids initial : 295 gr. Poids au 160^e jour : 600 gr. Gain total : 305 gr. Gain quotidien : 1,90. A partir du 100^e jour, les genoux deviennent douloureux ; à partir du 120^e jour, tout le squelette est sensible ; pas de tuméfaction nette. Le sujet est sacrifié au chloroforme au 160^e jour. A l'autopsie on trouve des lésions macroscopiques d'un scorbut osseux léger (fragilité et friabilité osseuses, aspect vasculaire des épiphyses).

Cobaye 15. — Femelle : Poids initial : 250 gr. Poids terminal : au 160^e jour, 665 gr. Gain total : 415 gr. Gain quotidien : 2,60. Au 106^e jour, naissance d'un petit pesant 60 gr. Au 160^e jour, interruption de l'expérience ; l'animal commence une deuxième gestation ; il ne présente comme troubles qu'une sensibilité discrète au niveau du genou droit légèrement tuméfié.

Cobaye 16. — Femelle : Poids initial : 255 gr. Poids au 160^e jour : 590 gr. Gain total : 335 gr. Gain quotidien : 2,09. Au 160^e jour, on note : Femelle pleine, sensibilité du squelette, état général médiocre.

Alors que pour le groupe III (orge + foin + jus de citron cru) le gain moyen total était de 285 gr. et le gain quotidien de 1 gr. 80, pour le groupe V (orge + foin + jus de citron stérilisé) le gain moyen total est de : 370 gr. et le gain quotidien de : 2,30.

Il est à noter que deux cobayes du groupe III ont donné naissance à des petits qu'elles ont élevés normalement, et que le calcul de la croissance ne porte que sur le poids de la mère. Ceci explique la supériorité apparente des gains du groupe V sur ceux du groupe III, dont deux cobayes femelles ne faisaient que commencer leur gestation, quand l'expérience a été interrompue.

Néanmoins, de la comparaison de ces deux groupes, se dégage la notion que le facteur antiscorbutique ne paraît pas être un facteur primitif de croissance. Sa stérilisation qui ne fait qu'atténuer son pouvoir sans le détruire, provoque à longue échéance des troubles de scorbut ostéo-hémorragique, retentit à peine sur l'état général, du moins jusqu'à l'appari-

tion des troubles pathologiques, et ne ralentit pas sensiblement la croissance.

Nous avons aussi comparé les résultats obtenus avec les deux groupes suivants :

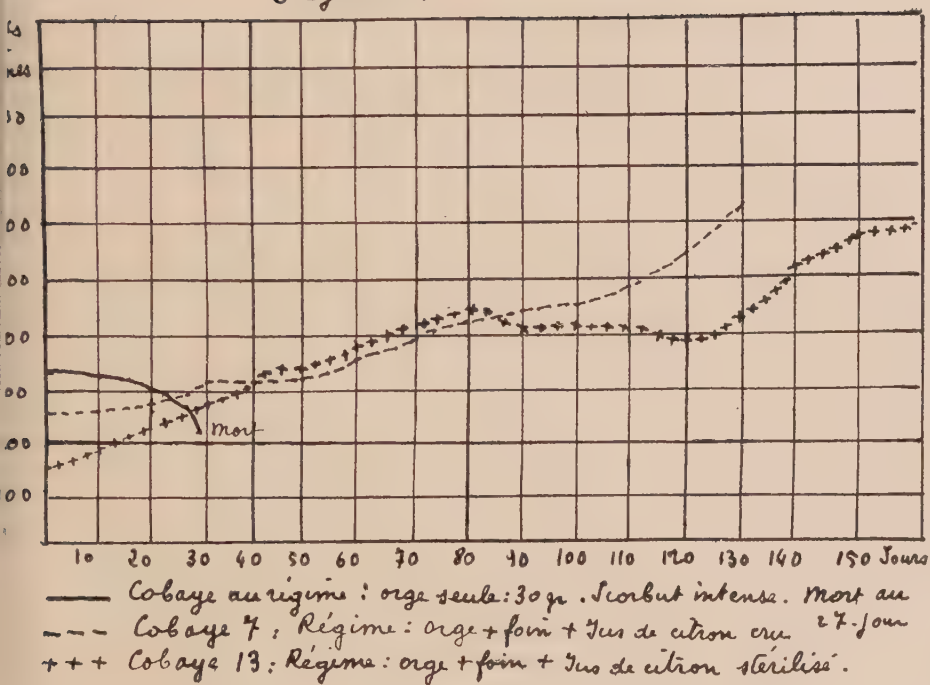
Le GROUPE VII, ayant comme régime : orge stérilisée : 20 gr.; foin stérilisé : 10 gr.; jus de citron cru : 10 gr.

Et le GROUPE VIII, ayant comme régime : orge stérilisée : 20 gr.; foin stérilisé : 10 gr.; jus de citron stérilisé : 10 gr.

Le gain de poids moyen du premier groupe était de : 205 gr. au 82^e jour et de 260 gr. au 120^e jour ; ce gain était, pour le groupe VIII, de 153 gr. au 82^e jour et de 229 au 120^e jour. Ces résultats marquent un gain légèrement supérieur pour le groupe recevant du jus de citron cru.

En résumé, des expériences destinées à comparer l'action sur la croissance de la présence ou de l'absence de la substance antiscorbutique, il résulte que celle-ci ne modifie pas de façon appréciable la croissance des jeunes sujets pendant la première période qui précède l'apparition des signes osseux caractéristiques. Les modifications pondérales ne s'observent qu'à partir de l'apparition de ces signes et parallèlement à eux et paraissent devoir être mises sur le compte de l'état pathologique lui-même. Puisque les cobayes au jus de citron stérilisé se sont développés sensiblement aussi bien que ceux au citron cru,

Figure 4



la substance antiscorbutique ne semble pas avoir joué chez eux le rôle d'un facteur primitif de croissance, mais plutôt d'équilibre. Son rôle paraît bien moindre à ce point de vue que celui des autres facteurs non identifiés : liposoluble, hydrosoluble, sels et surtout aminocides (voir la figure 4).

CONCLUSIONS PRATIQUES

Les Régimes de Croissance.

Nous devons maintenant nous demander dans quelle mesure les notions que nous devons à la biochimie et à l'expérimentation sont applicables à la clinique humaine. On ne saurait les transporter intégralement et sans contrôle du laboratoire à la clinique ; il est prudent d'établir entre ces deux domaines respectifs le crible d'une observation critique rigoureuse, ne laissant passer de l'un à l'autre que les applications incontestablement justifiées. Il existe entre les diverses espèces des différences dans les réactions organiques à un même agent. Ainsi, la décortication des graines, en supprimant la vitamine antinévritique de Funk, provoque le syndrome béri-bérique chez le pigeon et demeure sans action apparente sur l'organisme du cobaye. L'alimentation avec une seule graine, telle que l'orge, n'entraîne aucun trouble chez le pigeon, alors que le cobaye soumis à ce régime ne tarde pas à présenter les manifestations d'un scorbut aigu typique.

Le squelette surtout réagit différemment suivant les espèces aux déficiences alimentaires. Les os du rat ne se comportent pas comme ceux du cobaye devant un même régime déficient ; la carence du phosphore, à l'abri de la lumière solaire, produit chez le rat blanc les lésions typiques du rachitisme, alors que dans les mêmes conditions le squelette du cobaye demeure indifférent.

S'il y a des différences si grandes entre des espèces si voisines, combien doivent-elles être plus marquées entre des mammifères inférieurs et l'homme. Mais rien n'est absolu, surtout en biologie, et il existe incontestablement des syndrômes de carence alimentaire communs à l'homme et aux animaux. Le béribéri expérimental reproduit par Eykman chez la poule, par Weil et Mouriquand, Mouriquand et P. Michel, chez le pigeon est identique au béribéri humain observé chez les mangeurs de riz d'Extrême-Orient. Le scorbut aigu, tel que le réalise chez le cobaye le régime : orge seul, ne se rencontre plus chez l'homme ; mais le scorbut chronique que Mouriquand et Paul Michel ont provoqué chez le cobaye avec le régime orge + foin + jus de citron stérilisé est cliniquement identique au scorbut humain que l'on peut rencontrer chez l'adulte soumis à un régime trop sévère et trop prolongé et surtout au scorbut infantile ou maladie de Barlow d'observation plus fréquente dû à l'alimentation exclusive et prolongée avec un lait trop stérilisé. Les signes sont les mêmes : sensibilité à la pression au niveau des épiphyses, tuméfaction à ce niveau, gingivite

hémorragique, anémie; guérison dans les deux cas par l'administration de jus de fruit et de lait cru.

La xérophtalmie, reconnue, actuellement comme un syndrome dû au manque de liposoluble, est déterminée expérimentalement chez le rat (Osborne et Mendel) spontanément chez l'homme par les mêmes conditions de régime déficient en graisses. Elle a été observée chez des enfants nourris exclusivement aux farines de céréales (Czerny et Keller) et chez d'autres nourris avec du lait écrémé (Bloch).

Quant aux arrêts de croissance rencontrés chez les enfants et dus à la seule carence alimentaire, tels que peut les réaliser l'expérimentation, nous ne pouvons en produire aucune observation personnelle; ceux qu'il nous a été donné d'observer dans les services de médecine infantile pouvaient tous être imputés à une autre cause telle que : hérédo-syphilis, myœdème, syndromes pluri-glandulaires, etc. Les conditions alimentaires, susceptibles de provoquer par elles seules, toutes autres causes pouvant être écartées, des arrêts de croissance ne peuvent que très rarement se trouver réalisées et quand la déficience alimentaire semble en cause, elle s'accompagne en général d'un cortège d'autres conditions d'existence capables de retarder le développement : infections chroniques, vie dans des taudis, manque d'air et de lumière, etc. Cependant, pendant la guerre, à Vienne (Autriche), des arrêts de croissance collectifs auraient été observés (Chick et Hume), imputables à la seule carence alimentaire abondante et variée aurait donné une im-

pulsion. Les mêmes observations ont été faites dans les régions envahies.

Si donc, l'on ne peut conclure rigoureusement du laboratoire à la clinique, du moins sommes-nous autorisés à tirer de l'expérimentation des conclusions pratiques ; celles-ci vont nous permettre d'exposer les qualités que doit avoir un régime de croissance. Il doit remplir les deux conditions de valeur calorique et qualitative de la ration.

La notion de la valeur qualitative des aliments est venue s'ajouter et non s'opposer à la notion de leur valeur calorique qui demeure vraie. En effet, la dépense d'énergie d'un organisme, consistant en perte de chaleur et production de travail, doit être alimentée par un apport équivalent d'énergie. Celle-ci, calculée en calories, est assurée par les divers éléments d'une ration ; mais ces éléments n'ont pas tous la même valeur calorique. La graisse et les hydrates de carbone en fournissent plus que les autres aliments. La quantité de calories exigées par l'organisme varie dans une large mesure avec l'énergie dépensée ; les besoins alimentaires sont proportionnels à la perte de chaleur et au travail effectué ; les besoins caloriques de l'enfant sont, toute proportion gardée, doubles de ceux de l'adulte. Donc, au sens d'un apport d'énergie nécessaire évalué en calories, la théorie calorimétrique demeure vraie.

Mais il ne suffit pas que la quantité de calories exigée soit fournie ; elle doit l'être sous une certaine forme. Deux régimes isodynames, c'est-à-dire dont l'énergie totale répond à un même nombre de calo-

ries, ne peuvent pas être impunément remplacés l'un par l'autre ; ils ne sont pas complètement interchangeables et également efficaces ; il faut que soient présents dans la ration, et en un équilibre déterminé, des substances indispensables qui ne peuvent être remplacées calories par calories. En ce sens, la loi de lisodynamie n'est plus vraie. Ces deux notions d'une quantité de calories et d'une qualité alimentaire nécessaires toutes deux doivent présider à l'élaboration des régimes et surtout des régimes de croissance.

Le chiffre de calories à fournir par kilogramme de poids, suivant l'âge de l'enfant, serait, d'après Maurel, de : 67 calories, 5 à 2 ans ; 62 cal., 5 à 5 ans ; 54 cal à 10 ans ; 48 cal. à 14 ans ; 41 cal. 25 à 18 ans. Chez l'adulte (30 ans) la quantité de calories à 37 par kilo.

Ces calories sont plus particulièrement fournies par les graisses : 3 gr. 50 par kilo à 2 ans, 2 gr. à 10 ans, 1 gr. 50 à 18 ans, et pour les hydrates de carbone 6 gr. 50 à 2 ans, 6 gr. 50 à 10 ans, 7 gr. à 12 ans, 5 gr. 50 à 18 ans. L'alignement calorique nécessaire par rapport au poids du sujet décroît avec l'âge. Munk et Ewald, dans leur *Traité de diététique* indiquent le tableau suivant sur la ration journalière des enfants :

	Albumine	Graisse	Hydrate de carbone
Garçon de 8 à 9 ans, par jour..	60 gr.	44 gr.	150 gr.
— de 12 à 13 ans, — ..	72 —	47 —	245 —
— de 14 à 15 ans, — ..	79 —	48 —	270 —

Le souci de la qualité alimentaire doit nous faire examiner si, aux différents âges, les types de régime acceptés contiennent les facteurs minimaux indispensables dont l'étude a fait l'objet de ce travail.

Le Nourrisson. — L'allaitement au sein apporte, en pratique, tous les éléments d'une ration complète ; le lait maternel est l'aliment de croissance type, au moins pendant la première année, cachant sous une apparente uniformité une très grande variété et une harmonie admirable dans ses éléments. Tous les régimes de croissance devraient se rapprocher de ce régime type fourni par le sein maternel. Il faut se souvenir cependant que les différents facteurs accessoires ne peuvent être synthétisés dans l'organisme et doivent provenir de l'alimentation de la nourrice.

Le régime de cette dernière doit être étudié de très près. Le pain ne doit pas être fait avec des farines trop blutées, la viande doit être donnée peu cuite, les légumes secs consommés avec leur jus de cuisson ; les légumes verts et les salades riches en A, B et en C, seront recommandés, ainsi que les fruits crus riches en C (orange, raisin, etc.). Le fromage contenant l'hydrosoluble, les œufs et le beurre riches en liposoluble complèteront ce régime type. Le lait lui-même sera particulièrement indiqué. Les mêmes principes doivent être suivis pour l'alimentation de la mère à l'état de gestation.

Dans l'allaitement artificiel la ration des vaches laitières devrait aussi être surveillée ; mais pratiquement, trop d'obstacles s'y opposent. Leur ration devrait toujours contenir de l'herbe fraîche et, pendant l'hiver, les vaches devraient être laissées, quand la température le permet, à pâturer chaque jour quelques heures. Les tourteaux de graines oléagineuses,

qui augmentent la sécrétion du lait et sa teneur en beurre, ne l'enrichissent pas en liposoluble et n'agissent pas sur la croissance.

Le lait recueilli ne doit pas être surchauffé à outrance ; l'idéal serait qu'il pût être consommé cru ; les conditions de transport vers les villes exigent qu'il soit bouilli ; toutefois, l'ébullition et la pasteurisation ne semblent pas dangereuses. Ce sont les laits concentrés, humanisés, ceux soumis à des manipulations multiples qui sont dangereux ; leur emploi ne doit pas être trop prolongé, et en tous cas surveillé.

Le Sevrage. — Vers la deuxième année le lait ne suffit plus à assurer les besoins énergétiques et plastiques de l'enfant ; on introduit dans l'alimentation des hydrates de carbone sous forme de farines. Mais la décortication, cependant nécessaire, des céréales qui entrent dans la composition de ces farines enlève à cet aliment l'hydrosoluble et le peu de liposoluble contenus dans la cuticule de la graine. De plus, la stérilisation, à laquelle les soumet l'industrie, réalise les conditions de cette hypercarence dont Weil et Mouriquand ont étudié les manifestations chez le pigeon.

Pour prévenir les troubles qu'entraîneraient ces déficiences alimentaires, il y a lieu d'abord de conserver le plus possible le lait dans le régime, de le donner sinon cru, ce qui est impossible en ville, du moins préservé de ces modifications physico-chimiques profondes qui, sous prétexte d'asepsie, en font d'un aliment complet un aliment insuffisant. Pour corriger, dans une certaine mesure, les déficiences des laits sté-

rilisés et des farines hautement blutées, on peut donner de bonne heure, par cuillerée à café, aux repas des jus de fruits, orange, raisin ; ils sont acceptés volontiers des enfants dont ils stimulent l'appétit.

L'introduction dans le régime d'un jaune d'œuf, vers le milieu de la deuxième année, fournit le liposoluble nécessaire.

A la fin de la deuxième année, le régime peut être étendu ; les purées de pommes de terre, de légumes secs, additionnées de lait et préparées avec leur jus de cuisson auquel est resté attaché l'hydrosoluble introduisent déjà la variété alimentaire.

Celle-ci est de plus en plus nécessaire au cours de la *deuxième enfance* ; elle seule peut, désormais, procurer à l'organisme en croissance tous les éléments indispensables : calories, amino-acides, sels, vitamines, substance vivante. Les œufs, le beurre, les pâtes alimentaires, les jus de viande, la chair de poisson, les légumes, les fruits, les entremets, les fromages frais suffisent par leurs multiples combinaisons à l'élaboration des régimes les plus variés.

Les mêmes règles doivent présider à l'alimentation des enfants arrivés à la période de la *puberté*. La poussée de croissance, qui caractérise cette période de la vie, exige une plus grande abondance de la ration et plus que jamais l'apport des facteurs minimaux indispensables.

Enfin, l'huile de foie de morue, par sa richesse en substances caloriques (graisses), plastiques, minérales et en liposoluble mérite d'être, dès la deuxième

enfance et à la puberté, le complément de l'alimentation.

Une variété alimentaire aussi précoce et aussi large que possible constituera donc le moyen le plus sûr de fournir à l'organisme en croissance tous les facteurs nécessaires. C'est peut-être beaucoup de travail pour une bien modeste conclusion. Les acquisitions scientifiques récentes n'ont fait que confirmer ce que, de tout temps, l'empirisme et l'instinct ont inliqué à l'homme en quête de nourriture ; mais du moins, nous font-elles connaître les raisons de ce qui jusqu'à présent n'était qu'habitude et tradition.

CONCLUSIONS

I. — La notion de carence qui joue un rôle essentiel dans l'étude de l'équilibre et de l'entretien de l'adulte, intervient encore plus dans l'étude des phénomènes de croissance.

II. — La croissance peut être influencée plus ou moins profondément, par les diverses variétés de carence.

III. — Les vitamines, dites de croissance, ne constituent que l'un des éléments de la question. Actuellement, deux vitamines ou groupes de vitamines, méritent d'être étudiés à ce point de vue : Le liposoluble (fatsoluble de Mc Collum, vitamine antirachitique de Mellamby) et l'hydrosoluble (watersoluble B de Mc Collum, élément voisin sinon identique de la vitamine antibériberique de Funk).

IV. — A côté des avitaminoses, la carence comprend encore les diverses imperfections qualitatives qui peuvent rendre un aliment donné insuffisant pour la croissance ; ce qui distingue la carence proprement dite de l'inanition.

V. — La déficience qualitative peut porter sur les albumines. Une carence en amino-acides est un facteur de première importance. Les albumines, pour la croissance comme pour l'entretien, valent plus par leurs amino-acides constitutifs que par leur quantité proprement dite dans le régime.

VI. — Il existe, probablement, des troubles de la croissance dus à une carence de graisses ou d'hydrates de carbone proprement dits. La question n'est pas encore tranchée définitivement.

VII. — La carence minérale peut porter sur la plupart des sels. Néanmoins, l'absence de certains d'entre eux (Na, Cl, Ca) retentit de façon plus précoce sur la croissance (facteurs limitants de croissance de Mc Collum).

VIII. — L'état physico-chimique de l'aliment (aliment frais, aliment vivant) que l'on peut identifier avec la substance antiscorbutique encore indéterminée, nous a paru, d'après nos expériences, avoir une influence moindre sur la croissance, et encore cette influence n'est-elle qu'indirecte, n'agissant que par l'intermédiaire des modifications de l'état général.

IX. — L'exclusivité alimentaire ralentit la croissance, probablement en privant partiellement l'organisme de l'un ou de plusieurs des facteurs énumérés.

X. — Le mode d'action des diverses substances minimales reste encore imprécis. Il semble démontré

qu'elles constituent des aliments indispensables, dont l'organisme est impuissant à faire la synthèse.

Le mécanisme même de leur action (catalyseur, nutrition nucléaire) reste indéterminé.

XI. — Il est probable, mais non encore démontré, que ces substances minimales sont étroitement liées au fonctionnement du système endocrinien et par lui à celui de la nutrition toute entière.

XII. — Dans la pratique, une variété alimentaire aussi précoce et aussi large que possible sera le procédé le plus sûr pour fournir à l'organisme en croissance la multitude des éléments minimaux nécessaires, dont l'absence ou la réduction constituerait l'une des formes de carence pure ou associée.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
MOURIQUAND.

Vu :
LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 5 Juin 1923.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

Travaux d'ensemble

FUNCK (C.). — *Les Vitamines*. 1^{re} édition, 1914, Bergmann, Wiesbaden, et 2^e édition, 1922, Baltimore.

LECOQ. — *Les nouvelles théories alimentaires*. Paris, 1920.

MICHEL (Paul). — Essai sur la carence alimentaire. *Thèse de Lyon*, 1916.

MOURIQUAND. — Les maladies de carence. *Traité de Patho. et de Thérapeutique appliquée*. Maloine, 1922.

MOURIQUAND et MICHEL. — Les vitamines à notion de carence et ses applications pratiques dans l'alimentation et les régimes. *Revue de Médecine*, février, 1922.

Mc COLLUM. — *Les connaissances récentes sur la nutrition*. Mc Millan, New-York, 1919, et édition 1923.

HESS. — Le scorbut dans le présent et le passé. Lippincott, Philadelphie, 1920.

ROGER (G.-H.). — Vitamines et avitaminoses. *Nouveau Traité de Méd.* Masson, 1921.

RATHERY. — Traitement préventif et curatif des maladies par carence. *Rapport au Congrès français de Médecine, XVI^e Session*. Paris, 1922.

WEILL et MOURIQUAND. — *L'alimentation et les maladies par carence*. Bailliére, Paris, 1919.

WEILL et MOURIQUAND. — Traitement préventif et curatif des maladies par carence. *Rapport au Congrès français de Médecine*. Paris, 1922. (A ce rapport est annexée une bibliographie complète des questions concernant la carence alimentaire).

SPRINGER. — La croissance. Thèse de Paris, 1890.

— Traitement des arrêts de croissance. Boillière, Paris, 1920.

LAMBLING. — Précis de chimie biologique. Masson, édit.

Références particulières sur chacun des facteurs ci-dessus :

Carence des graisses :

OSBORNE et MENDEL. — *Journal of Biological Chemistry*, T. XLV, pp. 145 à 152, 1920.

RATHERY. — Traitement des maladies de carence. *Rapport au Congrès de Médecine*. Paris, 1922.

Carence des hydrates de carbone :

RATHERY. — *Loc. cit.*

TSAKYROGLOU. — Les carences collectives alimentaires de guerre. Thèse de Lyon, 1922.

Carence des protéines :

Mc COLLUM et DAVIS. — *Jour. Biol. Chem.*, *passim*, 1914-1922.

OSBORNE et MENDEL. — *Journal Biol. Chem.*, *passim*, 1914-1922.

SCHOEFFER. — Les travaux récents sur le besoin qualificatif d'azote et les vitamines. *Bull. Soc. Scient. Hyg. Alim.*, 1918, n° 5 et 6.

Lysine et tryptophane :

Mc COLLUM, SIMMONDS et PITZ. — *Journ. Biol. Chem.* T. XXVIII, p. 483, 1916-17.

OSBORNE et MENDEL. — *Journ. Biol. Chem.* T. XXV, p. 1 et T. XXVI, p. 293.

Cystine :

SURE. — *Jour Biol Chem.* T. XLII, pp. 457, 468, 1920.

Olamine :

NOLLAU. — *Jour. Biol. Chem.*, 1915. T. XXI, p. 611.

Proline :

SURE. — *Jour. Biol. Chem.*, 1921. T. XLVI, pp. 443-452.

Protéines du lait :

EMMET et LUROS. — *Jour. Biol. Chem.*, 1919. T. XXXVIII, p. 147.

Protéines des végétaux :

Mc COLLUM, SIMMONDS et PITZ. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXVIII, p. 483, 1916-17, et nombreuses autres publications.

Mc COLLUM, SIMMONDS et PARSONS. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXXVII, p. 155, 1919.

Mc COLLUM et SIMMONDS. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXXII, p. 347,

Mc SIMMONDS et PITZ. — *Journ. Biol. Chem.* T. XIX, p. 373, 1914 et *Journ. Biol. Chem.* T. XXVIII, p. 153, 1916-17.

Protéines des légumineuses :

- DANIELS et NICHOLS. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXXII, p. 91, 1917.
- OSBORNE et MENDEL. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXXII, p. 369, 1917.
- Mc COLLUM, SIMMONDS et PITZ. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXXIX, p. 521, 1917 et T. XXX, p. 13, 1917.

Eléments anorganiques :

- WEILL et MOURIQUAND. — *Société de Biologie*, 22 déc. 1918.
- HOGAN, — *Jour. Biol. Chem.* T. XXIX, p. 485, 1917.
- Mc COLLUM et DAVIS. — *Jour. Biol. Chem.* T. XXXIII, p. 3, 1918, et T. XXXIV, p. 131, 1918, etc., etc...

Carence des substances minimales :

Liposuble :

- LIEUX. — Le rachitisme est-il une maladie par carence. *Thèse de Lyon*, 1922.
- Mc COLLUM et DAVIS. — *Jour. Biol. Chem.*, 1914, T. XIX, p. 245, et *J. B. C.*, 1915, T. XXI, p. 179.
- Mc COLLUM, SIMMONDS, SHIPPLEY et PARK. — *Jour. Biol. Chem.*, 1921, T. XLVII, p. 502.
- Mc COLLUM et SIMMONDS. — *Jour. Biol. Chem.*, T. XXXII, p. 181.
- MELLAMBY. — Rachitisme expérimental. *Lancet*, 9 mars 1919 et 15 mars 1919, p. 409.
- OSBORNE et MENDE. — *Jour. Biol. Chem.*, 1914, T. XVIII, p. 401 ; *Jour. Biol. Chem.*, 1915, T. XX, p. 379 ; *Jour. Biol. Chem.*, 1916, T. XXIV, p. 37.
- FUNK et Mc COLLUM. — *Jour. Biol. Chem.*, 1916, T. XXVII, p. 51.

Hydrosuble :

- EYKMAN. — Etudes sur l'étiologie du béribéri. *Virchow's Archiv*, T. CXLIX, 1897, p. 187.
- Mc COLLUM et DAVIS. — *Journ. Biol. Chem.* T. XXIII, p. 181 et p. 231, 1915.
- Mc COLLUM, SIMMONDS et LITZ. — *Jour. Biol. Chem.*, T. XXV, p. 105, 1916.
- MITCHELL. — *Jour. of Biol. Chem.* T. XL, pp. 399-413, 1919.
- OSBORNE et MENDEL. — *Jour. of Biol. Chem.* T. XXX, p. 149, 1917.

Substance antiscorbutique :

- HESS et FISH. — Scorbut infantile, le sang, les vaisseaux, le régime.
- BERTOYE (Paul). — Les anémies par carence. Thèse de Lyon, 1922.
- MOURIQUAND et MICHEL. — *Société de Biol.*, 17 mai 1920 ; *Soc. de Biol.*, 20 déc. 1920 ; *Soc. Biol.*, 18 avril 1921 ; *Soc. Biol.*, 7 nov. 1921 ; *Soc. Biol.*, 23 juillet 1921 ; *Paris Médical*, 7 mai 1921.
- MOURIQUAND, MICHEL et BARRE. — *Soc. de Biol.*, 27 mai 1922.
- WEILL, MOURIQUAND et M. PERONNET. — *Soc. de Biol.*, 8 juin 1918.

Substance D. :

- WILDIER. — *La Cellule*, 1901.

Régimes de croissance :

- MOURIQUAND, MICHEL et BARRE. — Croissance et variété alimentaire. *Soc. de Biol.*, 7 nov. 1921, T. LXXXV, p. 865.

MOURIQUAND. — Sur l'action entrophique de l'aliment frais.
Presse Médicale, 19 oct. 1921.

— Sur les régimes de croissance. *La Médecine*, août
1921.

MOURIQUAND et P. MICHEL. — Les régimes alimentaires et
les facteurs de carence. *Journal Médical Français*,
avril 1920.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CARENCE DES GRAISSES	17
CARENCE DES HYDRATES DE CARBONE	19
<i>Les albumines</i>	21
<i>Les amino-acides</i>	23
CARENCE DES MINÉRAUX.....	33
CARENCE DES SUBSTANCES MINIMALES	39
<i>Liposoluble</i>	41
<i>Hydrosoluble</i>	48
<i>Facteur antiscorbutique</i>	61
<i>Substance D.</i>	71
EXPÉRIMENTATION	73
RÉGIMES DE CROISSANCE	105
CONCLUSIONS.....	115
BIBLIOGRAPHIE	119
